

MALARIA: PLUS DE 4,3 MILLIONS DE MÉDICAMENTS TESTÉS GRÂCE AUX GRILLES DE CALCUL

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - PARIS - 31 JANVIER 2007

www.cnrs.fr/presse

La seconde phase de l'expérience Wisdom¹, menée par une collaboration internationale à laquelle participe notamment l'IN2P3²/CNRS, s'est achevée le 31 janvier. Grâce à l'association de plusieurs grilles de calcul internationales³, dont la grille européenne Egee⁴, elle a permis d'analyser près de 80 000 médicaments potentiels par heure pendant 10 semaines, pour le traitement de la malaria. Wisdom ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de cette maladie mais également pour combattre d'autres maladies tropicales.

La stratégie de Wisdom repose sur un criblage virtuel de molécules aux performances thérapeutiques encourageantes : elle permet aux chercheurs de calculer la probabilité qu'une molécule (appelée molécule active ou "ligand") se fixe sur une protéine cible, altérant ainsi son activité biologique, et, dans le cas de la malaria, la prolifération du parasite. Au cours des 10 semaines d'expérience, 4,3 millions de molécules actives (médicaments potentiels) ont été testées, et plus de 140 millions de liaisons entre ces molécules et les protéines cibles pour combattre la malaria ont été calculées. Par ce processus, un grand nombre de molécules peuvent être rejetées en un temps record, permettant aux chercheurs de concentrer les tests biologiques sur les composés chimiques les plus prometteurs. Tout en accélérant le processus de sélection des "meilleures" molécules, cette stratégie permet de réduire de façon conséquente le coût de développement de nouveaux médicaments contre ce fléau qui touche particulièrement les pays en voie de développement.

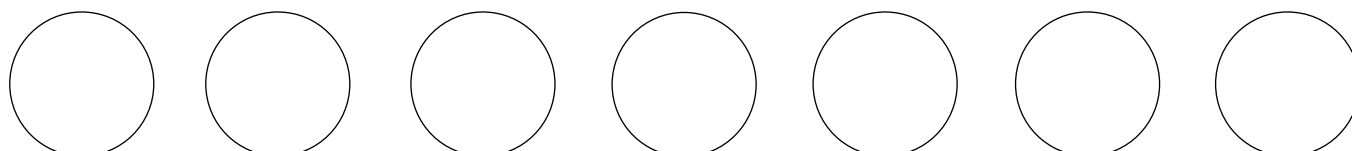
L'impact de l'approche utilisée dans Wisdom dépasse le cas de la malaria. Cette stratégie peut en effet être étendue à toutes les maladies, ce qui ouvre d'importantes perspectives industrielles. En outre, Wisdom permet une investigation systématique de toutes les molécules potentiellement intéressantes, alors que, jusqu'à présent, la recherche de nouveaux médicaments dans le secteur académique s'effectuait à petite échelle.

¹World-wide In Silico Docking On Malaria est une collaboration internationale impliquant l'IN2P3/CNRS, l'Institut Fraunhofer (Allemagne), l'Université de Modène (Italie), l'Institut des technologies biomédicales (ITB-CNR, Italie), l'Académie "Sinica" (Taiwan), l'association Healthgrid et l'Université nationale de Chonnam (Corée du Sud). Cette initiative est soutenue par la société allemande BioSolveIT, qui a mis plus de 6 000 licences du logiciel FlexX à la disposition des partenaires.

²Institut national de physique nucléaire et de physique des particules.

³L'expérience Wisdom a utilisé un large panel de grilles de calcul : les projets Egee et AuverGrid, la grille nationale de Taïwan ASGC TWGrid, les grilles EELA, EUmedGRID et EUChinaGRID respectivement déployées sur le continent sud-américain, dans les pays autour de la Méditerranée et en Chine, qui mettent à disposition des ressources de calcul ainsi que les grilles BioinfoGRID et Embrace qui améliorent le processus de sélection des molécules.

⁴Le projet Enabling Grids for E-sciencE (Egee) est co-financé par la Commission Européenne. Il gère la plus grande infrastructure de grille multidisciplinaire mondiale avec près de 200 sites mis en réseaux.



En 2005, le premier déploiement à grande échelle sur la grille Egee a criblé plus de 41 millions de composés chimiques en seulement 6 semaines, ce qui a requis l'équivalent de 80 années de calculs sur un ordinateur classique. Parmi les 5 000 meilleurs composés chimiques sélectionnés par ce criblage, trois familles de molécules ont particulièrement retenu l'attention des chercheurs : deux étaient déjà connues pour leur action sur la protéine ciblée tandis que la troisième est complètement nouvelle. L'analyse des composés les plus prometteurs se poursuit à l'Université de Modène en Italie et au Laboratoire de physique corpusculaire (LPC) de Clermont-Ferrand (IN2P3/CNRS, Université Blaise Pascal) avant de passer à des tests *in vitro* au laboratoire d'enzymologie de l'Université nationale de Chonnam (Corée du Sud).

UNE MOBILISATION INTERNATIONALE

Le succès de cette première initiative a suscité l'intérêt de la communauté internationale des chercheurs, ce qui a conduit à un déploiement dédié à la grippe aviaire en avril et mai 2006 puis à ce second déploiement consacré à la malaria pour de nouvelles protéines cibles proposées par des laboratoires français, italien, vénézuélien et sud-africain. De nombreuses grilles de calcul se sont associés à cet effort : la grille régionale Auvergrid en Auvergne, les grilles EELA, EUChinaGRID, EUMedGRID et ASGC TWGrid ont ainsi mis à disposition leurs ressources de calcul, complétant celles de la grille Egee. Enfin, deux autres projets européens, Embrace et BioinfoGRID, contribuent à améliorer la sélection des molécules les plus prometteuses parmi les millions de composés chimiques disponibles dans le commerce.

Lors de cette deuxième phase du projet Wisdom, plus de 5 000 ordinateurs ont été mobilisés simultanément dans 27 pays, produisant plus de 2 000 gigabits de données, ce qui représente l'équivalent de 413 années de calculs sur un seul ordinateur. En France, plusieurs laboratoires du CNRS ont apporté leur contribution de façon significative : le Centre de calcul de l'IN2P3⁵ gère les ressources mises à disposition pour cette initiative et le LPC supervise l'utilisation des ressources pour les différents calculs scientifiques. La contribution de l'ensemble des laboratoires français sur la grille Egee représente environ 15% des 413 années de calcul.

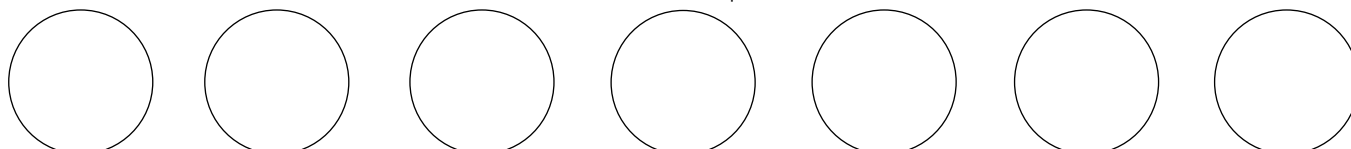
CONTACTS

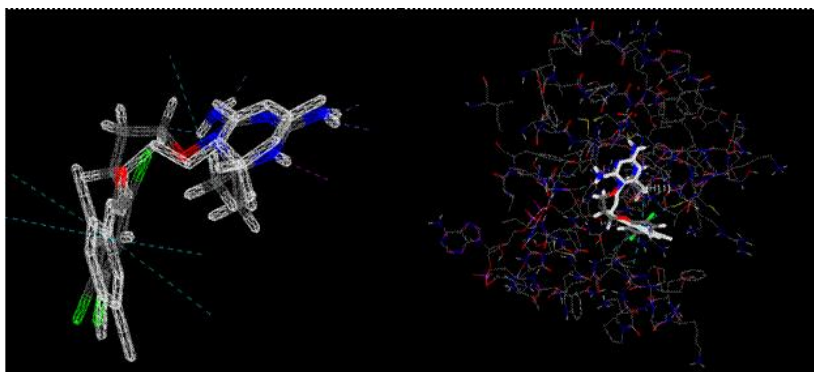
Contact chercheur
Vincent Breton
T 06 86 32 57 51
breton@cclermont.in2p3.fr

Contact communication IN2P3/CNRS
Christina Cantrel
T 01 44 96 47 60
ccantrel@admin.in2p3.fr

Contact presse
Priscilla Dacher
T 01 44 96 46 06
priscilla.dacher@cnrs-dir.fr

⁵Le Centre de calcul de l'Institut national de physique nucléaire et de physique des particules (CC-IN2P3/CNRS) est spécialisé dans la fourniture de services informatiques nécessaires à l'analyse et à l'interprétation des processus fondamentaux de la physique subatomique. Une partie de ses ressources est dévolue aux recherches dans d'autres domaines scientifiques.





Simulation de l'amarrage d'un composé chimique avec une structure mutée de la DHFR de *Plasmodium falciparum* qui est la cible de médicaments antipaludiques. A gauche, un inhibiteur de la DHFR non mutée : en blanc est représentée la conformation du ligand avant l'amarrage, en couleur sa conformation lorsqu'elle est liée à la DHFR mutée. © Vinod Kasam - IN2P3/CNRS

BIBLIOGRAPHIE

Pour plus d'information sur les applications:

- > Wisdom : <http://wisdom.healthgrid.org/>
- > Egee : <http://www.eu-egee.org>
- > AuverGrid : <http://www.auvergrid.fr>
- > EELA : <http://www.eu-eela.org>
- > EUMedGrid : <http://www.eumedgrid.org>
- > EUChinaGrid : <http://www.euchinagrid.org>
- > TWGrid : <http://www.twgrid.org>
- > BioinfoGrid : <http://www.bioinfogrid.eu>
- > Embrace : <http://www.embracegrid.info>

