



Conscience dévoile les résultats du défi CACHE n° 5, axé sur le gène MCHR1, un récepteur couplé aux protéines G associé à des troubles métaboliques

Les résultats mettent en évidence plusieurs voies menant au succès face à une cible thérapeutique de grande valeur, soulignant ainsi l'intérêt de la diversité méthodologique

Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) comptent parmi les classes de cibles thérapeutiques les plus importantes

Toronto, Ontario, Canada, le 18 août 2026 — [Conscience](#), une organisation canadienne à but non lucratif qui se consacre à la découverte de médicaments par le biais de la science ouverte et de la collaboration en vue de faire progresser l'accès aux traitements, a le plaisir de communiquer les résultats et de mettre en avant les cinq équipes les plus performantes de son cinquième défi CACHE (Critical Assessment of Computational Hit-Finding Experiments). Le défi CACHE n° 5 portait sur le MCHR1, un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) associé à des troubles métaboliques tels que l'obésité et la régulation du sommeil. Les GPCR constituent l'une des classes les plus importantes de cibles thérapeutiques, ce qui fait du MCHR1 un sujet d'intérêt tant sur le plan scientifique que thérapeutique.

Conçu pour refléter les contraintes pratiques qui façonnent souvent les efforts de découverte de médicaments dans le monde réel, le Challenge n° 5 s'est déroulé en l'absence de structure protéique déterminée expérimentalement. Les participants ont reçu de vastes ensembles de données sur des molécules connues se liant au MCHR1 et ont été invités à prédire de nouvelles molécules, jusqu'alors inexplorées, capables de bloquer son activité. Tous les composés prédits ont été testés de manière indépendante par un laboratoire de renommée mondiale spécialisé dans l'inhibition des GPCR à l'Université de Caroline du Nord, garantissant ainsi une validation rigoureuse des résultats.

« Le CACHE n° 5 était notre premier défi axé sur un GPCR, une classe thérapeutique majeure regroupant des centaines de protéines. La plupart d'entre elles ne disposent pas de structures 3D déterminées expérimentalement. Nous avons sélectionné l'une de ces protéines et demandé aux participants du CACHE d'identifier collectivement les meilleures méthodes de calcul pour découvrir de nouveaux ligands à potentiel médicamenteux », a déclaré Matthieu Schapira, coordinateur scientifique du CACHE, chercheur principal au Structural Genomics Consortium et professeur à l'université de Toronto. « Nous nous attendions à voir des techniques basées sur les ligands, mais au final, la plupart des participants ont décidé de construire un modèle 3D de MCHR1 pour guider leur conception. »

Les participants au défi CACHE n° 5 ont principalement utilisé deux approches. La plupart des équipes ont exploité des structures protéiques prédites par l'IA et des méthodes de conception basées sur la structure, tandis que d'autres se sont appuyées sur des approches basées sur les ligands, utilisant les informations issues de ligands connus pour guider la conception de nouveaux ligands. Plusieurs équipes ont identifié des composés actifs présentant une nouveauté chimique significative, mais il est à noter que le composé le plus puissant est issu d'une technique purement basée sur les ligands, utilisant une représentation quanto-chimique des molécules. Les cinq équipes les plus performantes illustrent la manière dont ces approches ont été mises en pratique. Une équipe de Pharmacelera à Barcelone, dirigée par Javier Vázquez, a utilisé une approche basée sur les ligands, qui consistait à décomposer les molécules en fragments puis à les recombinaison de manière innovante. L'équipe d'Olexandr Isayev, de l'université Carnegie Mellon, a utilisé une approche basée sur les récepteurs pour affiner les résultats d'un criblage virtuel basé sur les ligands. Une équipe de l'université de Stanford, dirigée par Alex Powers, a obtenu des résultats positifs en utilisant un modèle génératif basé sur les récepteurs. Olga Tarkhanova, de Chemspace LLC à Kiev, en Ukraine, a dirigé une équipe qui s'est distinguée en améliorant une méthode existante grâce à l'apprentissage automatique, en combinant les fragments chimiques les mieux prédits au sein d'une bibliothèque personnalisée destinée au criblage virtuel basé sur les récepteurs. L'équipe d'Andrea Volkamer, de l'université de la Sarre en Allemagne, a utilisé un ensemble de méthodes variées d'apprentissage profond pour sélectionner des molécules et affiner les prédictions.

« Nous félicitons les équipes les plus performantes pour leur travail exceptionnel et leur engagement dans le cadre du défi CACHE n° 5 », a ajouté M. Schapira. « Ces résultats démontrent l'intérêt de réunir un large éventail de perspectives et de techniques, et je pense qu'il y a là des enseignements précieux pour le domaine de la chimie médicinale des GPCR. »

Les défis CACHE sont organisés par Conscience, en collaboration avec des représentants d'entreprises de premier plan impliquées dans la recherche et le développement dans les domaines biopharmaceutique et des sciences de la vie, et s'appuient sur l'expertise en conception de petites molécules provenant du monde entier. Depuis sa création, CACHE s'efforce de faire progresser le domaine de la recherche computationnelle de molécules prometteuses grâce à des analyses comparatives ouvertes et rigoureuses. Bien qu'aucune percée majeure ne se soit encore produite, les schémas récurrents observés dans les approches couronnées de succès génèrent des informations précieuses et contribuent à établir des bases plus solides pour les futures avancées en matière de découverte de médicaments.

Conscience vient d'annoncer les résultats de cinq défis CACHE, et trois autres défis CACHE sont actuellement en cours, le neuvième devant être annoncé fin 2026.

Défi n°	Cible	Date de lancement	Statut
CACHE n° 1	Domaine WDR de la protéine LRRK2, la protéine la plus mutée dans la maladie de Parkinson familiale	01/12/2022	Terminé ; identification de 7 molécules prometteuses pouvant déboucher sur de nouveaux médicaments plus efficaces contre la maladie de Parkinson familiale
CACHE n° 2	Le site de liaison à l'ARN conservé de la protéine NSP13 du SARS-CoV-2, pertinent pour tous les coronavirus	22/06/2022	Terminé ; identification de 7 molécules prometteuses à un stade précoce pouvant déboucher sur un nouveau traitement contre tous les coronavirus
CACHE n° 3	Molécules se liant à une cible potentielle pour le développement de médicaments contre le SARS-CoV-2	02/11/2022	Terminé ; identification de 4 molécules chimiquement nouvelles et prometteuses comme points de départ pour le développement de médicaments
CACHE n° 4	Nouvelles molécules se liant à la CBLB, une cible de l'immunothérapie anticancéreuse	09/03/2023	Terminé ; identification d'une molécule chimiquement nouvelle et bioactive
CACHE n° 5	MCHR1, un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) impliqué dans les troubles métaboliques, notamment	19/12/2023	Terminé ; identification de molécules candidates puissantes, y compris des composés présentant une

	l'obésité et la régulation du sommeil		nouveauté chimique significative
CACHE n° 6	SETDB1, une protéine multidomaine impliquée dans les mécanismes épigénétiques et une cible en immuno-oncologie	08/05/2024	En cours : Essais expérimentaux de phase R2
CACHE n° 7	Molécules inhibant sélectivement la PGK2, une enzyme essentielle à la motilité des spermatozoïdes et une cible prometteuse pour la contraception non hormonale	12/08/2025	En cours : prédictions R1 soumises ; 1 500 des 2 500 composés en phase finale de préparation pour expédition
CACHE n° 8	Ligands ciblant GID4, une protéine impliquée dans le contrôle de la qualité des protéines cellulaires. GID4 joue un rôle dans le système de dégradation des protéines de la cellule	17/02/2026	En cours : R1 Prédictions d'identification des hits attendues le 1er septembre 2026.
CACHE n° 9	À déterminer	À déterminer	Prévu fin 2026

Autres citations

« Le gouvernement du Canada félicite les équipes qui participent au défi CACHE n° 5 pour leur contribution exceptionnelle à la découverte ouverte et collaborative de médicaments. Cette initiative s'inscrit dans l'engagement du Canada à faire progresser la recherche qui répond aux défis urgents en matière de santé, à soutenir la science novatrice et à promouvoir les partenariats au-delà des frontières. En favorisant des travaux de recherche rigoureux, accessibles et transparents, le gouvernement contribue à accélérer la découverte de traitements susceptibles d'améliorer la vie des gens au Canada et partout ailleurs dans le monde. »

— La ministre de l'Industrie et ministre responsable de Développement économique Canada pour les régions du Québec, l'honorable Mélanie Joly

« Participer au défi CACHE sur le MCHR1 a été pour nous, chez Pharmacelera, une excellente occasion d'évaluer nos outils dans un cadre à la pointe de la technologie. En tant que scientifique en informatique, il est particulièrement gratifiant de voir comment les descripteurs 3D basés sur la mécanique quantique peuvent offrir une approche distinctive pour aborder la nouveauté dans les recherches de similarité moléculaire,

contribuant ainsi à surmonter certains des obstacles traditionnels à la découverte de nouvelles molécules bioactives. Des initiatives telles que les défis CACHE contribuent à surmonter les limites des benchmarks actuels de criblage virtuel en proposant un cadre d'évaluation plus réaliste et plus exigeant, fondé sur les véritables défis de la découverte de médicaments. La poursuite des efforts dans cette direction permettra de repousser les limites de la découverte de médicaments et d'ouvrir de nouvelles perspectives dans la recherche pharmaceutique. »

— Javier Vasquez, chercheur scientifique senior chez Pharmacelera S.L.

« Le concours CACHE a constitué une occasion précieuse pour notre équipe d'appliquer des méthodes computationnelles émergentes à des problèmes complexes de découverte de médicaments. En permettant des comparaisons rigoureuses et systématiques entre diverses approches, CACHE fournit un repère important pour la communauté de la découverte de médicaments et aide à faire le tri dans un domaine en évolution rapide. Il a été particulièrement enrichissant de tirer des enseignements de la diversité des stratégies créatives développées au sein de la communauté. »

— Alex Powers, directeur technique chez Flex Therapeutics

« La prédiction de nouveaux antagonistes pour un GPCR dont la structure n'est pas connue expérimentalement est l'un des problèmes les plus difficiles de la découverte de médicaments basée sur la structure. Notre équipe des services de découverte s'est attaquée à ce problème en combinant un criblage virtuel basé sur la physique dans des espaces chimiques ultra-vastes avec l'apprentissage actif, à l'aide d'un algorithme basé sur les synthons. Cette stratégie intégrée nous a permis de figurer parmi les meilleurs scores du défi CACHE n° 5. Nous sommes fiers de ce résultat et de ce que permettent les analyses comparatives ouvertes comme CACHE : une évaluation honnête et rigoureuse qui fait progresser le domaine. »

— Olga Tarkhanova, PhD, PDG de Chemspace

« Le défi CACHE n° 5 a été une excellente occasion d'associer l'apprentissage profond à des méthodes établies de CAO médicamenteuse (CADD), telles que le docking et les méthodes MM/GBSA, afin de s'attaquer à une cible GPCR complexe dépourvue de structure expérimentale. Il a également permis une collaboration très enrichissante entre des groupes de l'Université de la Sarre, du DFKI et du HIPS sur le campus, et a fourni un retour d'expérience expérimental précieux pour nos prédictions computationnelles. Les initiatives d'analyse comparative ouvertes et validées de manière indépendante, telles que CACHE, sont essentielles pour faire progresser le domaine, car elles nous permettent d'évaluer et de comparer les méthodes de manière prospective, ainsi que de tirer des enseignements des résultats de l'ensemble de la communauté, et pas seulement des nôtres. »

— Andrea Volkamer, professeure à l'université de la Sarre

À propos de Conscience

Conscience est une organisation à but non lucratif qui vise à faciliter la découverte et le développement de médicaments dans des domaines où le partage ouvert et la collaboration sont essentiels pour progresser vers des traitements accessibles. Pour ce faire, elle encourage et finance le partage ouvert des connaissances et des outils, l'utilisation et l'amélioration de l'intelligence artificielle, ainsi que l'élaboration de politiques visant à lever les obstacles liés au développement traditionnel des médicaments. S'appuyant sur un réseau regroupant des universitaires, des acteurs de l'industrie, des technologues, des experts en politiques publiques et le soutien du grand public, Conscience cherche à stimuler l'innovation en faisant de la découverte et du développement de médicaments un travail d'équipe. Son modèle de science ouverte apporte une valeur unique dans des domaines où les solutions du marché sont limitées, en proposant des alternatives aux modèles traditionnels de propriété intellectuelle afin de rendre les nouveaux médicaments accessibles à tous, pour que personne ne soit laissé pour compte. Grâce à des initiatives phares, telles que le programme « Développer des Médicaments en Science Ouverte » (DMSO) et les défis CACHE (Critical Assessment of Computation Hit-finding Experiments), Conscience accélère la mise au point de traitements pour ceux qui en ont le plus besoin. Pour plus d'informations, rendez-vous sur conscience.ca.

À propos des défis CACHE

Les défis CACHE (Critical Assessment of Computation Hit-finding Experiments) [Challenges](#) offrent une plateforme de compétition ouverte visant à accélérer l'une des premières étapes de la découverte de médicaments. Les chercheurs issus du monde universitaire, de l'industrie et d'organisations à but non lucratif sont invités à déployer leurs meilleures méthodes de calcul pour prédire les petites molécules qui se lieront à une cible prédéfinie liée à une maladie spécifique, une étape cruciale du processus de découverte de médicaments connue sous le nom de « hit-finding ». Leurs prédictions sont évaluées et soumises à une analyse comparative dans un laboratoire à la pointe de la technologie, par nos partenaires du Structural Genomics Consortium (SGC). Tous les résultats de cette analyse comparative sont partagés ouvertement et publiquement avec le monde entier, et toutes les structures chimiques sont mises à la disposition de tous, sans brevet. Rendez-vous sur conscience.ca/défi-cache/.

Coordonnées :

Estrid Jakobsen

Responsable principale de la communication, Conscience

estrid.jakobsen@conscience.ca

Julia Smith

Finch Media

julia@finchmedia.net