

Thérapie Moléculaire pour le Traitement de Glycosphingolipidoses

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



Projet IMINOGLYCODRUGS

Programme MRAR 2007-2011

Coordinateur : Pr. O. R. Martin (ICOA, UMR 6005, Université d'Orléans & CNRS)

Partenaire : Dr. B. Ryffel (IEM, UMR 6218, Université d'Orléans & CNRS)

Objectifs et contexte

Glycosphingolipidoses : maladies génétiques rares, résultant de la défaillance d'une enzyme impliquée dans le catabolisme des glycosphingolipides

➔ Le substrat de l'enzyme s'accumule dans certains tissus, conduisant aux symptômes de la maladie

Thérapies existantes :

ERT (enzyme de remplacement) pour quelques maladies seulement : *Cerezyme*® (Gaucher), *Fabrazyme*® (Fabry)

SRT (réduction de substrat) : *Zavesca*® (Gaucher)

Il n'existe pas de traitement pour la plupart des glycosphingolipidoses !!

Objectif 1 : Thérapie par réduction de substrat

Nouveaux inhibiteurs sélectifs de la GlcCer synthase (Gaucher)

Objectif 2 : Thérapie par chaperon pharmacologique

Nouveaux iminosucres à effet chaperon

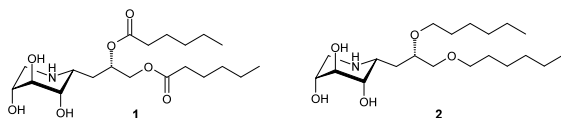
Objectif 3 : Tests biologiques in vitro et in vivo

Cytotoxicité, tolérabilité, biodisponibilité des composés sur des souris, modèle murin de la maladie de Gaucher
Partenaire : Dr. B. Ryffel

Résultats

Objectif 1 :

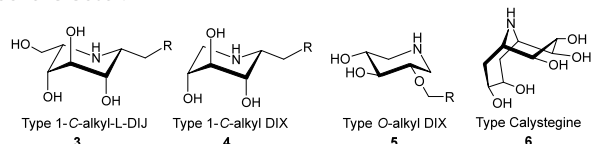
Une série d'analogues de type bisubstrat comme nouveaux inhibiteurs de la GlcCer synthase a été préparée (composés 1 et 2 par ex.). Les tests sont en cours.



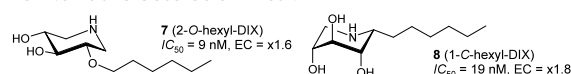
Objectifs 2 et 3 :

(a) Inhibiteurs de la β -glucocérébrosidase (GCCase, Gaucher)

- Nos travaux ont conduit à un grand nombre de nouveaux inhibiteurs de la GCCase :



- Deux 'lead compounds' ont été identifiés et leur effet chaperon (EC) sur la N370S GCCase déterminés :



- Les inhibiteurs les plus puissants de la GCCase ont été mis en évidence (composés tels que 1 et 2)

Etudes par l'équipe de B. Ryffel

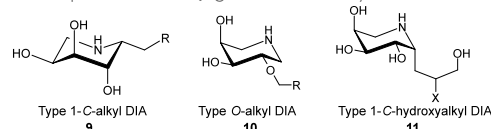
- Toxicité *in vitro* de 7 et 8 (BMDM, fibroblastes embryonnaires) et *in vivo* ainsi que biodisponibilité de ces composés (souris)

- Développement d'un modèle murin de la maladie de Gaucher (iGD: inducible Gaucher Disease mouse model)

- Détermination de l'effet chaperon sur des fibroblastes issus du modèle murin ainsi que *in vivo* sur les souris iGD

(b) Inhibiteurs de β -galactosidases lysosomales

Extension des méthodologies de synthèse à la préparation d'inhibiteurs potentiels des β -galactosidases lysosomales :



Les tests biologiques sont en cours. Ces composés pourraient devenir des agents thérapeutiques pour la G_{M1} -gangliosidose (β -galactosidase) et, surtout, pour la maladie de Krabbé (GALC), qui ne dispose actuellement d'aucun traitement.

Conclusion, valorisation et perspectives

Composés 7 et 8 : deux molécules très prometteuses comme nouveaux agents thérapeutiques pour la maladie de Gaucher : activité nM, haute sélectivité pour la GCCase, effet chaperon significatif, accessibilité par synthèse facile, faible toxicité

➔ La poursuite des études sur ces molécules au niveau préclinique est justifiée (brevet international 2006)

Nouvelles molécules en série *arabino* et *galacto* : nouvelles pistes pour identifier les premiers 'chaperons pharmacologiques' pour la GALC, capables de traiter la maladie de Krabbé (thèse en cours) ?

L'ensemble de ces travaux a donné lieu à :

- 4 publications (*Bioorg. Med. Chem.*, *ChemMedChem*, *Tetrahedron: Asymmetry*, *J. Org. Chem.*) et 1 revue (*Tetrahedron: Asymmetry*)
- 2 publications en cours de rédaction, 1 brevet
- 1 thèse soutenue en janvier 2011 et 1 thèse en cours

CONTACT :

olivier.martin@univ-orleans.fr
estelle.gallienne@univ-orleans.fr
ryffel@cnsr-orleans.fr

