

La chondroïtine, molécule naturelle aux propriétés biologiques multiples

La chondroïtine pourrait intervenir, entre autres, dans le traitement de pathologies aussi différentes que l'arthrose, le paludisme ou les maladies dégénératives.



En substituant sur des positions bien précises par des esters sulfuriques cette molécule naturelle abondante dans notre organisme, la nature donne accès à une grande variété de composés ayant chacun des fonctions biologiques fondamentales.

Une équipe de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA- UMR 6005 CNRS/Université d'Orléans) développe des stratégies de synthèse originales de molécules naturelles apparentées aux sucres possédant de nombreuses activités biologiques.

Les sucres (oses) dont il est question ici n'ont qu'un rapport lointain avec le sucre de la tasse de café. Longtemps considérés comme des molécules de structure sans propriété biologique (ex. : la cellulose ou l'amidon), leur importance chez l'homme n'a vraiment été mise en

évidence qu'à partir des années 1970 avec la découverte du caractère osidique des antigènes de groupes sanguins humains (système ABO).

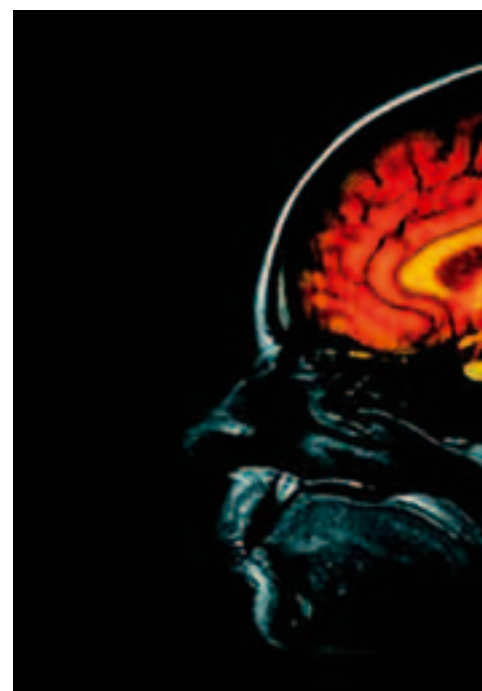
Les chondroïtines (du grec *chondros*, cartilage) sont des polysaccharides, c'est-à-dire des enchaînements de sucre, constitués de motifs répétitifs comportant deux sucres particuliers : l'acide D-glucuronique et la N-acétyl-D-galactosamine. Ces structures possèdent des groupements hydroxyles (-OH) qui peuvent être remplacés sur différentes positions par des groupements sulfates, donnant ainsi accès à une grande diversité moléculaire. Ces molécules sulfatées sont appelées chondroïtines sulfates (ChS), et sont présentes partout dans l'organisme, en particulier dans les tissus conjonctifs (orbite de l'œil, paroi pulmonaire, épithélium des vaisseaux, etc), les cartilages, le cerveau, à l'intérieur et à l'extérieur de la majorité des cellules. Ce n'est que dans la dernière décennie que leur implication dans l'organisme a été clairement mise en évidence suite à leur reconnaissance par des protéines spécifiques.

Les chondroïtines interviennent dans de nombreuses parties du corps et notamment, au niveau :

- des articulations : le rôle du cartilage, que l'on trouve à la jonction entre les os en mouvement, est d'assurer la mobilité des articulations. Il est constitué principalement de chondroïtines 4- et 6-sulfate (ChS-A et C) dont les proportions relatives varient avec l'âge de l'individu. L'arthrose, une pathologie

coûteuse pour la société et affectant environ 17 millions de personnes en France, est caractérisée par un arrêt de la biosynthèse de ces chondroïtines. Une des pistes thérapeutiques actuellement explorée consiste à comprendre cette biosynthèse et à essayer de la relancer pour restaurer l'intégrité de la matrice cartilagineuse.

- du cerveau : nos neurones, ces cellules particulières de notre cerveau, ne se renouvellent malheureusement plus dès la fin de l'adolescence. Cela conduit à terme à des pathologies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer qui affecte de plus en plus de personnes âgées. Il a été montré récemment que les chondroïtines 6,2'-disulfate (ChS-D), présentes dans le cerveau chez l'enfant, permettaient *in vitro* à des





neurones en culture de se régénérer. Ceci, bien sur, reste à confirmer par des études plus poussées *in vivo*.

- du placenta chez la femme enceinte : la surface interne du placenta, enveloppe dans laquelle le fœtus va se développer, est tapissée d'une couche de chondroïtine dont le nombre de positions sulfatées n'est pas encore connu avec précision. C'est la présence de cette molécule qui permet à *Plasmodium Falciparum*, le parasite de la malaria, de s'y ancrer, de se reproduire et d'infecter le fœtus. C'est le problème de la transmission du paludisme de la mère à l'enfant, phénomène qui provoque une mortalité infantile importante (plusieurs millions de personnes) dans les pays tropicaux, et qui suite au réchauffement climatique pourrait



© CNRS Photothèque/Institut Pasteur – ROGIER C.

affecter nos contrées dans un avenir proche. Pourrait-on par exemple "leurrer" le parasite en lui fournissant certains types de ChS ?

- du système immunitaire : les cellules qui tapissent l'intérieur de nos vaisseaux produisent des protéines spécifiques appelées chimiokines qui vont permettre l'intervention de globules blancs de type leucocytes (réponse inflammatoire). Ceci a lieu suite à l'interaction entre ces protéines et des chondroïtines 4,6-disulfate (ChS-E). Pourrait-on ici aussi diminuer cette réponse inflammatoire par un traitement à base de ChS-E?

Et la recherche continue !

D'autres analogues sont connus du point de vue structural (ChS-K, L, M etc.), mais leur fonction reste à découvrir. Il existe donc bien un "code de sulfatation" pour cette famille de molécules, mais celui-ci n'est pas encore totalement déchiffré.

Pour mieux comprendre le mode d'action de ces différentes entités et éventuellement en concevoir des médicaments, encore faut-il pouvoir disposer d'une collection de chacune de ces espèces à l'état chimiquement pur. Cela ne peut se faire pour l'instant que par synthèse chimique, et c'est ce à quoi s'emploie l'équipe de synthèse osidique

de l'ICOA. De nouvelles voies d'accès rapides et efficaces pour la synthèse de ces différents analogues viennent ainsi d'être développées et ont été publiées dans un journal de chimie de grande renommée. Ces travaux permettront aux biologistes de disposer dans un avenir proche de molécules pour affiner leurs hypothèses. Car à l'heure actuelle, le chimiste organicien ne travaille plus seul et isolé dans son laboratoire. Les travaux du groupe se font en étroite collaboration avec les équipes de J. Magdalou (UMR 7561, Nancy) pour l'arthrose, de K. Sugahara (Kobe, Japon) pour la neurorégénération, de G. Bentley (Institut Pasteur, Paris) pour le paludisme, et de C. Kieda (CNRS-CBM, Orléans) pour le système immunitaire. Alors, pourquoi administrer à notre organisme des médicaments aux effets secondaires parfois redoutables alors que celui-ci possède tout ce qu'il faut mais parfois en quantité insuffisante pour rester en bonne santé ? Ne serait-il pas plus simple de lui fournir ces molécules naturelles ou de stimuler leur production ? C'est un des grands débats de la chimie biologique. ■

La transmission du paludisme de la mère à l'enfant provoque une mortalité infantile importante dans les pays tropicaux.

Contact :

Jean-Claude JACQUINET

jean-claude.jacquinet@univ-orleans.fr

