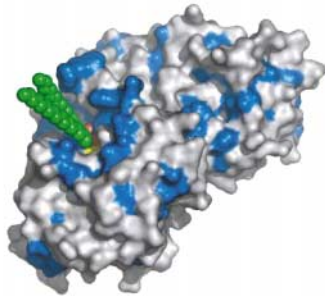


# “On a toujours besoin d’un plus petit que soi” ou comment combattre une maladie orpheline

Des chimistes de l’Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA – UMR 6005 CNRS- Université d’Orléans) conçoivent et synthétisent des mimes de sucres naturels comme agents thérapeutiques potentiels contre une maladie génétique orpheline, la maladie de Gaucher.

Structure en 3 dimensions de la  $\beta$ -glucosidase et de son site actif avec le glycolipide (en vert). (Reprinted by permission from EMBO reports, copyright 2003, MacMillan Publisher Ltd.)



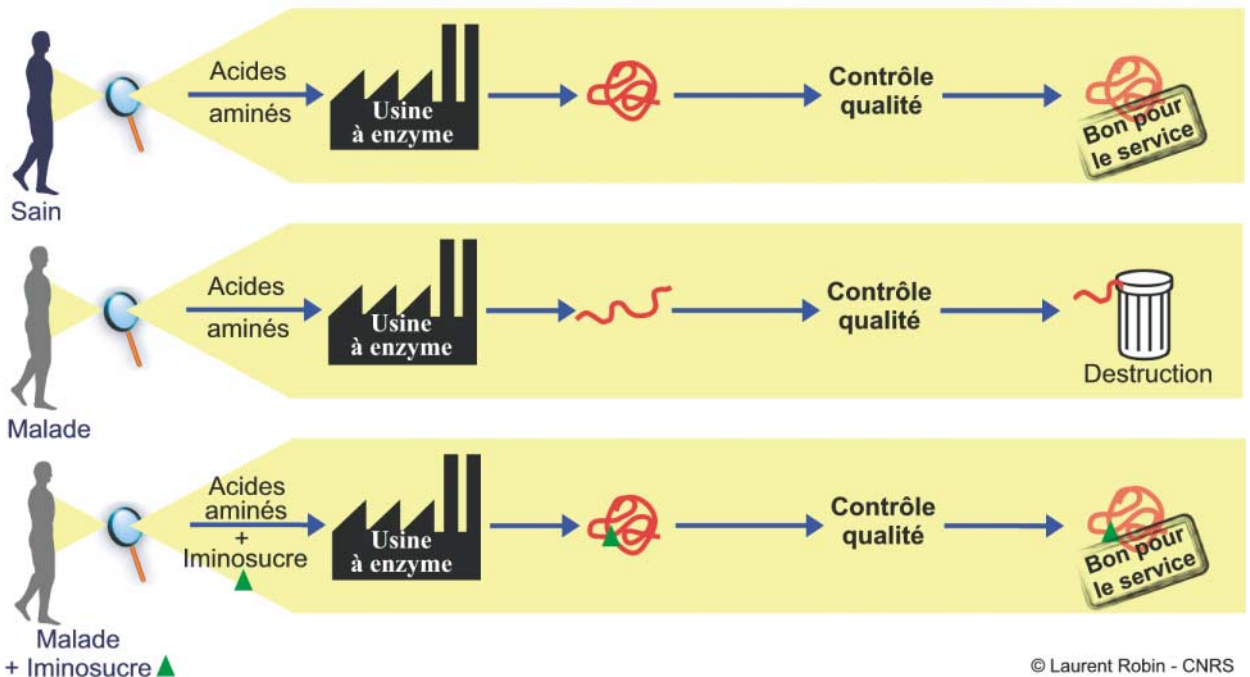
et de faciliter les réactions chimiques indispensables au fonctionnement de la vie. Une enzyme agit en “attirant” dans son site actif une ou plusieurs molécules afin de les faire réagir entre elles, de les modifier ou de les couper. Chaque enzyme correspond à une réaction précise et à des molécules données. La maladie de Gaucher est une maladie héréditaire rare due au dysfonctionnement d’une enzyme, la  $\beta$ -glucosidase, chargée de couper la liaison chimique reliant la partie glucose et la partie lipidique d’un glycolipide. Cette

déficience entraîne l’accumulation pathologique de ce glycolipide non hydrolysé dans divers tissus (foie, rate, reins...) provoquant des complications sévères pouvant entraîner dans certains cas la mort avant l’âge adulte.

La stratégie thérapeutique la plus utilisée contre la maladie de Gaucher consiste en l’injection par voie intraveineuse d’une enzyme de secours, la Cérédate®, afin de pallier le dysfonctionnement de l’enzyme déficiente. Ce traitement, appelé “le médicament le plus cher du monde” (150 000 Euros par an et par

Les enzymes sont les usines chimiques des êtres vivants. Ces molécules géantes composées de plusieurs milliers d’atomes ont pour fonction d’accélérer

Mode d’action de l’iminosucre comme chaperon de l’enzyme déficiente chez un patient atteint de la maladie de Gaucher.

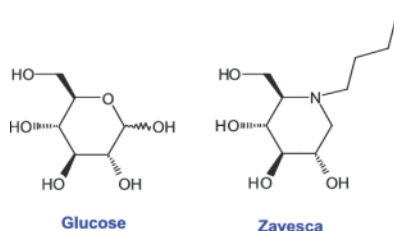


© Laurent Robin - CNRS

patient), ne permet pas de soigner les formes neurologiques de la maladie et a peu d'effets sur les patients atteints au niveau des os et des poumons. La seconde stratégie utilise un mime de sucre, le Zavesca®, qui agit en bloquant la biosynthèse du glycolipide impliqué dans la maladie de Gaucher. Malheureusement, ce traitement oral possède de nombreux effets secondaires (perte de poids, douleurs abdominales) et n'est indiqué que dans le cas où la Cérédate® ne peut être utilisée. De plus, les doses nécessaires sont relativement élevées (300 mg par jour).

#### Vers une nouvelle stratégie thérapeutique

Une équipe de chimistes de l'ICOA cherche actuellement à mettre au point une stratégie thérapeutique innovante utilisant des petites molécules comme "chaperons chimiques" de l'enzyme déficiente. Les composés utilisés sont des molécules mimant la structure des sucres appelés iminosucres dans lesquels l'atome d'oxygène endocyclique des sucres naturels a été remplacé par un atome d'azote. Cette substitution leur confère une très grande affinité



avec le site actif de la  $\beta$ -glucocérébrosidase. Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher, l'enzyme déficiente mal repliée est détruite à la fin de sa fabrication par des mécanismes naturels de contrôle qualité. La grande affinité de l'iminosucre pour le site actif de la  $\beta$ -glucocérébrosidase va entraîner une modification et une stabilisation de la structure tri-dimensionnelle de l'enzyme. Celle-ci passe avec succès les tests de contrôle qualité de l'organisme sans être détruite et peut alors

transformer le glycolipide en glucose et en lipide. Ce mécanisme de chaperon chimique est tout à fait remarquable compte tenu du fait que l'enzyme à une taille environ 200 fois supérieure à son "sauveur", l'iminosucre, et que celle-ci possède 150 fois plus d'atomes. A l'échelle moléculaire, tout se passe comme si Gulliver pouvait être secouru par un lilliputien !

Après un important travail de synthèse, nous avons pu mettre en évidence une molécule extrêmement efficace qui fait actuellement l'objet d'un dépôt de brevet. En collaboration avec des biochimistes japonais (Hokuriku University, Kanazawa), des tests cellulaires réalisés sur des cellules de patients atteints de la maladie de Gaucher ont montré que l'utilisation de ce composé permettait de doubler l'activité enzymatique résiduelle de la  $\beta$ -glucocérébrosidase. Les doses utilisées sont extrêmement faibles (concentration de l'ordre du microgramme par litre, soit un millionième de gramme par litre !). De plus, contrairement à la plupart des iminosucres, comme le Zavesca®, le composé mis en évidence est très sélectif et ne bloque pas l'action d'autres enzymes de la même famille. Il est donc possible d'envisager un traitement oral qui diminuerait l'accumulation du glycolipide impliqué dans la maladie de Gaucher en doublant l'activité résiduelle de la  $\beta$ -glucocérébrosidase. Cette thérapie pourrait présenter de nombreux avantages : absence d'effets secondaires et



©Laurent ROBIN - CNRS Photothèque

doses d'utilisation très faibles. L'objectif est maintenant de continuer le développement de cette molécule prometteuse afin de franchir avec succès les nombreuses étapes qui mènent à la commercialisation d'un nouveau médicament. Ces recherches démontrent clairement qu'à l'échelle moléculaire aussi "on a toujours besoin d'un plus petit que soi" ! ■

#### Contacts :

Philippe COMPAIN  
[philippe.compain@univ-orleans.fr](mailto:philippe.compain@univ-orleans.fr)  
Olivier R. MARTIN  
[olivier.martin@univ-orleans.fr](mailto:olivier.martin@univ-orleans.fr)

Représentation d'une molécule de glucose et d'un iminosucre, le Zavesca®

## L'Institut de Chimie Organique et Analytique

La vocation première de l'Institut de Chimie Organique et Analytique réside dans la conception, la synthèse, l'analyse et l'isolement de molécules bioactives. Une grande partie des chercheurs de l'ICOA travaille à l'élaboration de nouvelles stratégies et méthodes dirigées vers la découverte de médicaments. Les cibles pharmacologiques sont diverses : traitement de différentes affections cardio-vasculaires (hypertension, athérosclérose, thrombose), de maladies du système nerveux central (anxiété, dépression), des pathologies métaboliques (diabète) et mise au point d'antitumoraux de structures chimiques variées. L'ICOA développe également des antiviraux (Sida, hépatite C et B) et des glycomimétiques (mimes de sucre) à fort potentiel thérapeutique.