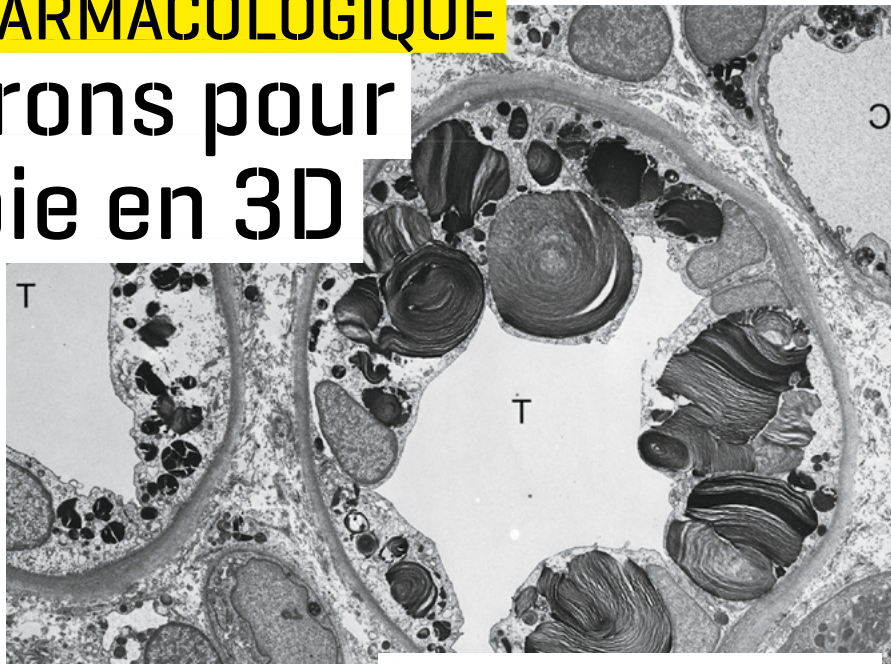


INNOVATION PHARMACOLOGIQUE

Des chaperons pour une thérapie en 3D

En aidant des protéines déficientes à acquérir une structure tridimensionnelle normale, les molécules chaperons permettent de restaurer leur fonction physiologique. Indiqué dans le traitement de la maladie de Fabry, une maladie génétique rare, le migalastat est la première molécule du genre à être autorisée et inaugure ainsi une nouvelle classe thérapeutique prometteuse.



© Dominique Germain

⬆ Accumulation de Gb3 (masses noires, en « lamelles ») dans les lysosomes des cellules des tubules (T) du rein chez un patient atteint de maladie de Fabry.

Pour être fonctionnelle, une protéine doit passer par une phase de maturation, pendant laquelle elle acquiert, au sein même de la cellule, une structure tridimensionnelle caractéristique. Le moindre défaut de repliement de sa chaîne d'acides aminés peut entraîner une déficience, qui se traduit par le développement d'une maladie dite conformationnelle. C'est cette défaillance dans le processus de maturation des protéines que vise la stratégie thérapeutique des molécules chaperons. Leur mode d'action ? Aider la protéine mal formée à se replier correctement, puis l'accompagner jusqu'au compartiment cellulaire où elle pourra exercer sa fonction. « Ces molécules hydrophobes

sont suffisamment petites pour traverser la membrane cellulaire et agir directement auprès des protéines visées », explique **Dominique Germain**, professeur de génétique médicale à l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, exerçant également à l'hôpital Raymond-Poincaré (AP-HP) de Garches. Avec son équipe, il a conduit des essais cliniques sur l'un de ces chaperons pharmacologiques, le migalastat, pour l'évaluer dans le traitement d'une maladie génétique rare, la maladie de Fabry. Leurs résultats ont amené l'Agence européenne des médicaments (EMA) à approuver sa commercialisation en mai 2016. Le migalastat devient dès lors le premier médicament chaperon autorisé en Europe.

Dans le cas de la maladie de Fabry, qui touche un nouveau-né sur 40 000, la protéine mal repliée est une enzyme, l' α -galactosidase A. En condition normale, elle est chargée de décomposer un lipide, le globo-triaosylcéramide (Gb3), dans les lysosomes des cellules, ces petites vésicules où les molécules non fonctionnelles sont éliminées par digestion. Le déficit enzymatique qui caractérise donc la maladie conduit à une accumulation délétère du lipide dans tous les tissus de

l'organisme. Avec l'âge, les patients développent une insuffisance rénale, ainsi que des complications vasculaires cérébrales et cardiaques, qui réduisent fortement leur espérance de vie. Alors que la prise en charge thérapeutique s'appuie sur un traitement à vie par enzyme substitutive, contraignant et à l'efficacité variable, la perspective d'un nouveau traitement est apparue au début des années 2000, avec la mise en évidence de l'effet chaperon d'un sucre, le galactose, sur l' α -galactosidase A mutée. « Il fallait toutefois que les patients reçoivent des quantités extrêmement élevées en intraveineuse pour obtenir une amélioration de la fonction cardiaque », précise Dominique Germain. Des dérivés synthétiques du galactose, plus efficaces, ont alors été mis au point, puis testés in vitro sur des cultures cellulaires. C'est ainsi qu'est né le migalastat : « Sur les 700 mutations impliquées dans le développement de la maladie, près de 30 % s'avèrent sensibles à son effet chaperon », précise le chercheur.

En se fixant à l' α -galactosidase A, le migalastat rectifie sa structure tridimensionnelle et lui permet ainsi de migrer jusqu'aux lysosomes, sans être éliminé par le système de contrôle qualité de la

⚡ **Agoniste.** Molécule se fixant à un récepteur, sans en être le messager habituel mais avec les propriétés d'activation

📖 D. Germain *et al.* *The New England Journal of Medicine*, 11 août 2016 ; 375 (6) : 545-55

📖 B. Mouillac *et al.* *Pharmacological Research*, mai 2014 ; 83 : 74-8

Dominique Germain : unité 1179 Inserm – Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Handicap neuromusculaire : physiopathologie, biothérapie et pharmacologie appliquées

Bernard Mouillac : unité 1191 Inserm/CNRS UMR 5203 – Université de Montpellier

cellule. Une fois à l'intérieur, le chaperon se détache et l'enzyme peut dégrader le Gb3. Dans un essai clinique international conduit par les chercheurs, 50 patients qui présentaient une mutation sensible ont été mis sous traitement pendant trois ans, à raison de 150 mg de migalastat administrés tous les deux jours par voie orale. Les résultats montrent, qu'en plus d'être bien toléré, le médicament permet de stabiliser la fonction rénale et de réduire progressivement l'hypertrophie cardiaque provoquée par l'accumulation de Gb3, cause majeure de décès chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Le médicament étant désormais sur le marché, « nous pouvons proposer un traitement personnalisé », se réjouit Dominique Germain. Il reste toutefois à améliorer la sélection des patients qui répondent au mieux à la molécule chaperon, en se focalisant sur les mutations les plus sensibles. »

Ce type de médicament chaperon pourrait aussi être utilisé dans le traitement de nombreuses autres pathologies conformationnelles, consécutives à un repliement défectueux de protéines à l'instar de la maladie de Fabry. « Une trentaine pourraient être concernées », estime Dominique Germain, qui cite la mucoviscidose mais aussi des pathologies plus communes, comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. À l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier, l'équipe de **Bernard Mouillac** a, pour sa

part, mis en évidence l'effet bénéfique d'un chaperon pharmacologique sur des mutations du récepteur de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine, à l'origine du diabète insipide néphrogénique congénital. Cette maladie génétique rare se traduit par une incapacité du rein à concentrer l'urine, en raison d'une insensibilité à cette hormone. « *Le mauvais repliement du récepteur empêche celui-ci de migrer à la surface des cellules du tubule rénal et d'interagir, en conséquence, avec la vasopressine*, décrit le chercheur. *Dans une étude in vitro, nous avons pu montrer l'intérêt d'un chaperon pharmacologique agoniste* **❖**, *qui a aussi l'avantage d'activer le récepteur après l'avoir aidé à intégrer la membrane cellulaire.* » Les chercheurs montpelliérains ne sont toutefois pas encore passés aux essais cliniques, faute de financement. « *Les recherches sur les maladies rares sont peu soutenues*, regrette Bernard Mouillac. *Pourtant, 30 % des médicaments commercialisés visent des récepteurs membranaires, dont beaucoup sont impliqués dans le développement de maladies conformationnelles. On peut donc tout à fait imaginer que des traitements chaperons soient à l'avenir davantage utilisés.* » Il reste à espérer, pour cela, qu'une nouvelle dynamique de recherche et de développement pharmaceutique soit générée par l'arrivée du migalastat sur le marché.

Vincent Richeux

⬇ L'apparition d'angiokératomes, des lésions cutanées bénignes, est un signe clinique caractéristique de la maladie de Fabry.



© Science Source / Phanie

EN
BREF

Microscopie électronique

Deux faisceaux valent mieux qu'un

Détourner le matériel d'observation des matériaux pour l'appliquer aux tissus vivants, c'est ce que fait l'unité de **Biologie et pharmacologie des plaquettes sanguines** de Strasbourg. Depuis quelques années, leur plateforme technique s'est dotée d'un microscope nouvelle génération de type FIB-SEM (*Focused Ion Beam-Scanning electron microscopy*) équipé d'un canon à électrons et d'un canon à ions gallium. L'avantage de ce double faisceau est de permettre la reconstruction en 3D d'un volume important d'un échantillon (150 μm^3 de tissus ou cellules), objectif qui demeurerait, jusqu'à présent, difficile à réaliser. Avec cet équipement, il est possible de repérer précisément des zones, parfois uniques, d'un échantillon. Ceci est essentiel puisque certaines des cellules d'intérêt, comme les mégacaryocytes **❖**, sont peu représentées dans les tissus. L'utilisation de cette technique a permis d'étudier leur ultrastructure tridimensionnelle ainsi que celle des plaquettes sanguines. **J. C.**

❖ Méga-caryocyte. Cellule géante (50 à 100 μm de diamètre) de la moelle osseuse, responsable de la production des plaquettes sanguines

Unité 949 : Inserm/EFS - Université de Strasbourg