

Chaperon pharmacologique et maladie de Fabry

Soumeya Bekri

Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen
Inserm U1245, Université de Rouen, France

Olivier Lidove

Service de Médecine Interne et Rhumatologie, Hôpital Diaconesses-Croix Saint Simon, Paris, France

Plus de 30 ans ont séparé la découverte du déficit enzymatique caractérisant la maladie de Fabry en 1967 et l'avènement de l'enzymothérapie spécifique à partir de 2001 qui consiste à remplacer l'enzyme déficitaire par une enzyme de substitution (Lidove et *al.* 2016). D'autres approches reposant sur la réduction de substrat ont été proposées pour le traitement de la maladie de Fabry (Lidove et *al.* 2016). L'émergence de la médecine de précision ouvre de nouvelles perspectives. En effet, cette stratégie repose sur les caractéristiques cliniques et les données biologiques propres du patient pour concevoir un traitement adapté et personnalisé. Dans ce cadre, la caractérisation des variations génétiques délétères permet d'adapter les stratégies thérapeutiques pour corriger la variation sur la séquence nucléotidique (gène/ADN) ou corriger les conséquences de cette variation sur la protéine correspondante.

Dans le cadre de cette stratégie, une nouvelle classe de molécules, les chaperons pharmacologiques, a vu le jour. Ces molécules permettent de corriger les défauts de repliement de la protéine induits par certaines variations génétiques. Le migalstat, une molécule chaperon pharmacologique, a été développée pour le traitement de la maladie de Fabry.

Maladie de Fabry : quand le traitement dépend de l'altération génétique

La maladie de Fabry se caractérise par une extrême hétérogénéité génotypique avec 844 variants pathogènes répertoriés sur la base de données "The Human Gene Mutation Database" (HGMD). La majeure partie des variations concerne un nombre limité de nucléotides (faux-sens 59,6% ; non-sens 7,7% ; épissage 5,1% ; délétion 15,2% ; insertion 4,9%, insertion/délétion 1,5%). Des réarrangements de grande taille ont été caractérisés (5,6%).

Certaines variations de petite taille et ne décalant le cadre de lecture (majoritairement des variations faux-sens) peuvent entraîner la synthèse d'une protéine instable mais catalytiquement compétente et correspondent ainsi au type 3 décrit ci-dessus. Cette protéine présente un défaut de repliement.

Le réticulum endoplasmique (RE) est un lieu essentiel de synthèse et de maturation pour la majorité des protéines. Le repliement de ces protéines nécessite la présence de protéines chaperons physiologiques. Les chaperons interagissent avec les segments hydrophobes des protéines en cours de synthèse ou des protéines mal repliées pour favoriser le repliement.

Les protéines mal repliées sont transportées dans le cytoplasme et dégradées par le protéasome (ERAD – Endoplasmic Reticulum Associated Degradation). L'accumulation de protéines mal repliées engendre un stress du RE. La réponse cellulaire à ce stress (UPR – Unfolded Protein Response) permet l'élimination des protéines mal repliées mais peut aboutir à la mort cellulaire par apoptose si le stress se prolonge (Travers et *al.* 2000).

Certains variants entraînent un défaut de repliement de la protéine après sa synthèse. La protéine mutée est retenue dans le RE et secondairement dégradée par le système ERAD. Le rationnel d'une intervention thérapeutique recourant à des chaperons spécifiques capables de corriger les défauts de repliement a été établi par analogie à l'intervention des chaperons physiologiques pour assurer le repliement de la protéine dans le RE (Fan et al. 1999). Ainsi, le traitement par des chaperons pharmacologiques permettrait de corriger le repliement de la protéine et d'assurer un adressage approprié à son site d'action (**Figure 1**). De nombreuses maladies génétiques ou neurodégénératives sont dues à un repliement défectueux des protéines entraînant leur dégradation précoce ou leur accumulation sous forme d'agrégats. Ces maladies appartiennent au groupe des "pathologies conformationnelles" (Mendre and Mouillac 2010). Les chaperons pharmacologiques sont des inhibiteurs de l'enzyme. Ces analogues du substrat de l'enzyme ont une forte affinité pour le site actif. Ces molécules permettent la stabilisation de la protéine naissante mutée, et son repliement favorisant ainsi son adressage *via* l'appareil de Golgi jusqu'au lysosome. La molécule chaperon se détache de l'enzyme dans le lysosome du fait du pH acide et de la différence de rapport de concentration du substrat non dégradé *versus* le chaperon pharmacologique (Fan et al. 1999).

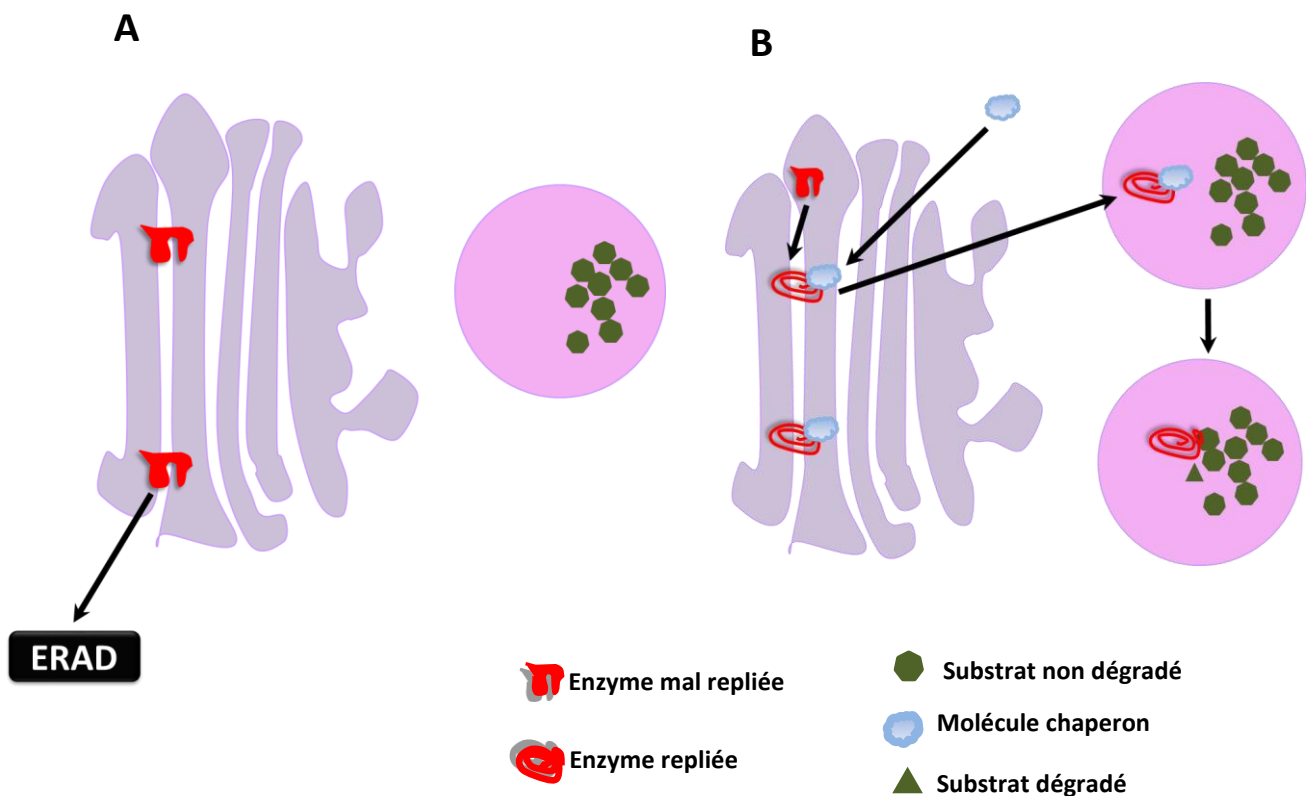


Figure 1. Le chaperon pharmacologique : mécanisme d'action.

1A. Enzyme mal repliée

1B. Enzyme repliée et substrat en partie dégradé en présence du chaperon

ERAD : Endoplasmic Reticulum Associated Degradation

Dans le cas de la maladie de Fabry les iminosucres peuvent jouer ce rôle. Ces petites molécules possèdent des propriétés pharmacocinétiques permettant une administration par voie orale, une large diffusion, le franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Par ailleurs, ces

molécules ne sont pas immunogènes et d'induisent pas de production d'anticorps (Parenti et *al.* 2015).

La sélection des patients éligibles pour ce traitement se fait sur la sensibilité de la protéine mutée aux molécules chaperons. Un test *in vitro* est réalisé pour étudier cette sensibilité et des listes de variations éligibles sont validées (Benjamin et *al.* 2009).

Le migalastat est une molécule chaperon, administrée par voie orale, qui se lie de façon sélective et réversible avec une forte affinité au site actif de certaines formes mutées de l' α -Gal A dont les génotypes sont définis comme étant des mutations sensibles. La liaison du migalastat stabilise l' α -Gal A mutée facilitant son passage du RE vers les lysosomes (RCP 2016). La liaison est pH-dépendante avec une liaison augmentée dans des conditions peu acides et réduite en milieu plus acide (Guce et *al.* 2011). Comme le pH des lysosomes est plus bas que celui du RE, le migalastat est capable de se lier aux formes mutées de l' α -Gal A dans le RE puis de s'en détacher dans les lysosomes, où l' α -Gal A pourra exercer son activité enzymatique (Guce et *al.* 2011; Leidenheimer and Ryder 2014; Shayman and Larsen 2014). En outre, la liaison migalastat- α -Gal A est une liaison compétitive ; une fois que le complexe migalastat- α -Gal A atteint le lysosome, les substrats normaux de l' α -Gal A entrent en compétition avec le migalastat ce qui provoque son relargage (Leidenheimer and Ryder 2014). Ainsi, de par son mécanisme d'action, le migalastat agit directement sur l'enzyme endogène, naturellement produite par le patient en augmentant l'activité de celle-ci.

Conclusion

Dans la maladie de Fabry, le traitement par chaperon pharmacologique ne s'adresse qu'aux patients porteurs de variations sensibles (Germain et *al.* 2013).

Cette approche constitue un traitement personnalisé basé sur le profil génétique du patient et représente un exemple de l'avènement de la médecine de précision.

On estime qu'environ 30% des patients et patientes avec maladie de Fabry pourront être « éligibles » pour ce nouveau traitement.

Des résultats cliniques à long terme devront confirmer les espoirs placés dans ce traitement délivré par voie orale.

Références

- Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inher Metab Dis* 2009;32:424-40.
- Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med* 1999;5:112-5.
- Germain DP, Benistan K, Echevarria L. [Pharmacological chaperons: a novel therapeutic approach for genetic diseases]. *Med Sci* 2013;29:579-82.
- Guce AI, Clark NE, Rogich JJ, Garman SC. The molecular basis of pharmacological chaperoning in human alpha-galactosidase. *Chem Biol* 2011;18:1521-6.
- HGMD <http://www.hgmd.cf.ac.uk>. Accessed 26 06 2016.
- Leidenheimer NJ, Ryder KG. Pharmacological chaperoning: a primer on mechanism and pharmacology. *Pharmacol Res* 2014; 83:10-9.
- Lidove O, Barbey F, Joly D. [Treatment of Fabry disease: Successes, failures, and expectations]. *Nephrol Ther* 2016;12 Suppl 1:S105-13.
- Mendre C, Mouillac B. [Pharmacological chaperones: a potential therapeutic treatment for conformational diseases]. *Med Sci* 2010;26:627-35.
- Parenti G, Andria G, Valenzano KJ. Pharmacological chaperone therapy: preclinical development, clinical translation, and prospects for the treatment of lysosomal storage disorders. *Mol Ther* 2015;23:1138-48.
- RCP (2016) <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/GALAFOLD-123-mg-gelule>. Accessed 26-06-2016.
- Shayman JA, Larsen SD. The development and use of small molecule inhibitors of glycosphingolipid metabolism for lysosomal storage diseases. *J Lipid Res* 2014;55:1215-25.
- Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, Lockhart DJ, Weissman JS, Walter P. Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell* 2000;101:249-58.