

# Nouvelles structures multivalentes à base de dendrimères pour le traitement de la maladie de Gaucher

Laboratoire d'accueil : LSPCMIB – équipe : Monalisa

Responsable du stage : C. DEHOUX-BAUDOIN, baudoin@chimie.ups-tlse.fr

La maladie de Gaucher est causée par un défaut d'activité d'une glycosidase, la glucocérébrosidase. L'accumulation du glucosylcéramide dans les lysosomes conduit à des symptômes sévères impliquant le système nerveux. La maladie de Gaucher est actuellement traitée grâce à une enzyme recombinante administrée par voie intraveineuse.<sup>(1)</sup> Ce traitement très coûteux nécessite des perfusions intraveineuses à vie et reste inefficace contre les formes neurologiques de la maladie. Une autre stratégie, dite de privation de substrat, est basée sur l'utilisation d'un inhibiteur de glucosylcéramide synthase pour atténuer l'accumulation lysosomale de glucosylcéramide. Cependant cette thérapie est peu efficace et génère de nombreux effets secondaires. La thérapie par augmentation enzymatique est une stratégie émergente selon laquelle l'activité résiduelle de la protéine déficiente est augmentée par l'utilisation de petites molécules appelées chaperons pharmacologiques.

L'effet de multivalence consiste en la présentation de plusieurs copies d'un ligand à la surface d'une structure afin d'augmenter son affinité pour un récepteur donné. Une percée significative a été récemment décrite vis-à-vis de la maladie de Gaucher avec le premier exemple de chaperon multivalent de la glucocérébrosidase.<sup>(2)</sup> Cependant, les exemples d'inhibiteurs ou de chaperons multivalents des glycosyltransferases ou des glycosidases restent rares. Ce projet vise à développer une nouvelle approche thérapeutique associant les deux stratégies chimiothérapeutiques, par privation de substrat et par augmentation d'activité enzymatique. Afin de combiner ces deux stratégies, nous envisageons d'associer un pharmacophore inhibiteur de la GlcCer synthase et un pharmacophore chaperon pharmacologique de la glucocérébrosidase sur des supports de type dendrimères. Pour cela, des inhibiteurs de glucosylcéramide synthase et des chaperons de glucocérébrosidase fonctionnalisés par une fonction azoture devront être synthétisés. Puis ces composés seront greffés par chimie « click » à la surface de dendrimères porteurs de fonctions alcynes (collaboration C.O. Turrin, équipe dendrimères et hétérochimie, LCC). Les structures multivalentes ainsi obtenues pourront être évaluées sur des modèles cellulaires de la maladie de Gaucher (collaboration T. Levade, CRCT).

(1) Cox, T. M. Innovative Treatments for Lysosomal Diseases. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **29**, 275–311 (2015).

(2) Decroocq, C., Rodríguez-Lucena, D., Ikeda, K., Asano, N. & Compain, P. Cyclodextrin-based iminosugar click clusters: the first examples of multivalent pharmacological chaperones for the treatment of lysosomal storage disorders. *ChemBioChem* **13**, 661–664 (2012).