

Innovations et perspectives thérapeutiques

Thierry Billette

Neuropédiatrie

Hôpital Trousseau

Paris

thierry.billette@trs.aphp.fr

1ier symposium du CETL

22 novembre 2005

Maladies lysosomiales

Déficit enzymatique

hydrolases acides

activateurs

Accumulation molécule complexe

surcharge

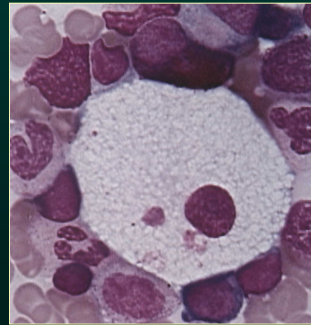
toxique

interleukines

Maladies lysosomiales

Surcharge tissulaire
encéphalopathie
organomégalie
pneumopathie ...

Surcharge cellulaire
Lymphocytes vacuolés
Cl. de surcharge



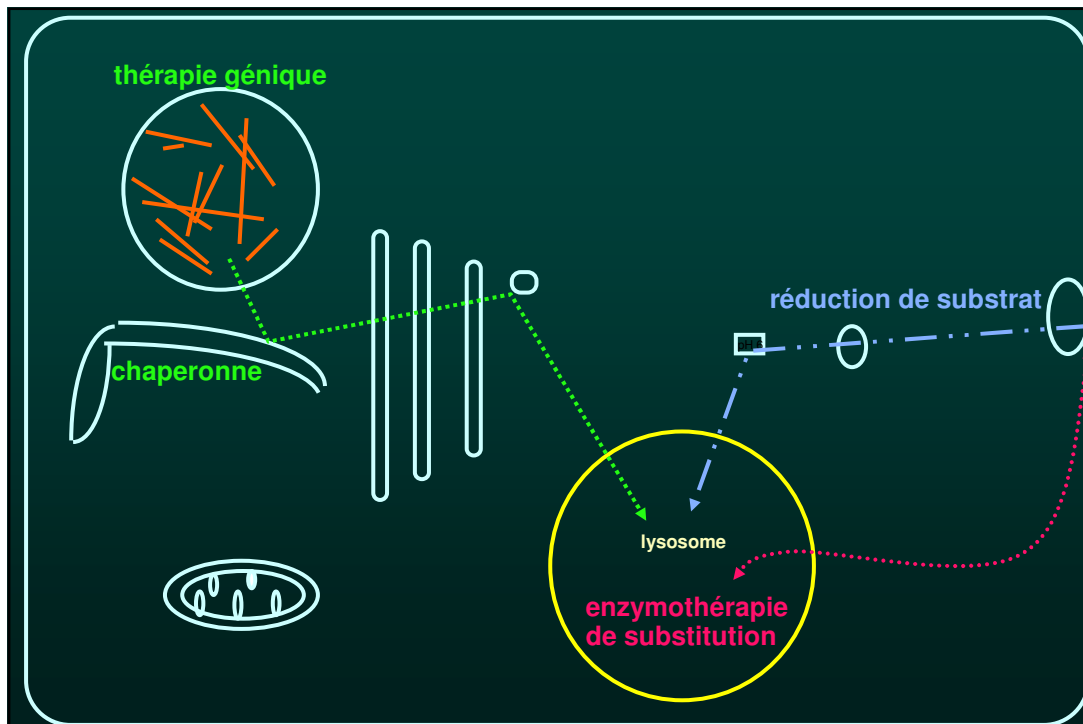
centres de références CETL

Connaissance

expériences mises en commun
harmonisation prise en charge
protocoles de suivi, de traitement

Traitement symptomatique

Multidisciplinaire
Réseaux ou CMD
Liens avec associations patients



thérapie génique

Enzyme humain sauvage

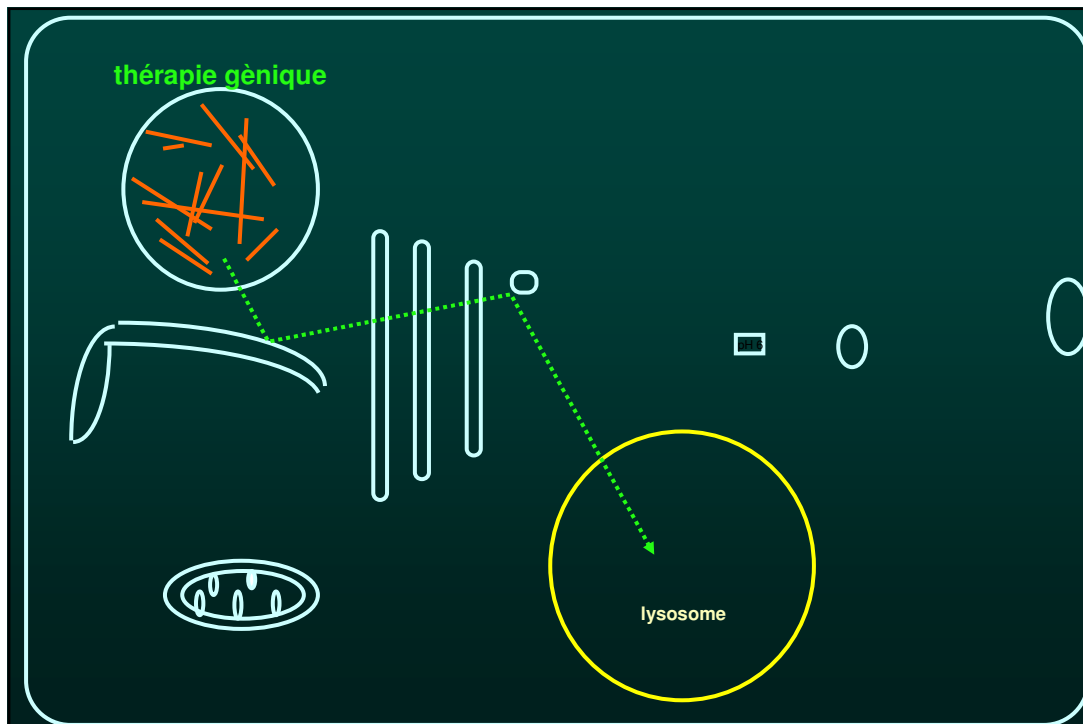
via

vecteurs rétro/adéno viraux

transplantation moelle transvectée

organoïdes transplantés

greffe de moelle



Réduction de substrat

inhibiteur glucosylceramide synthase

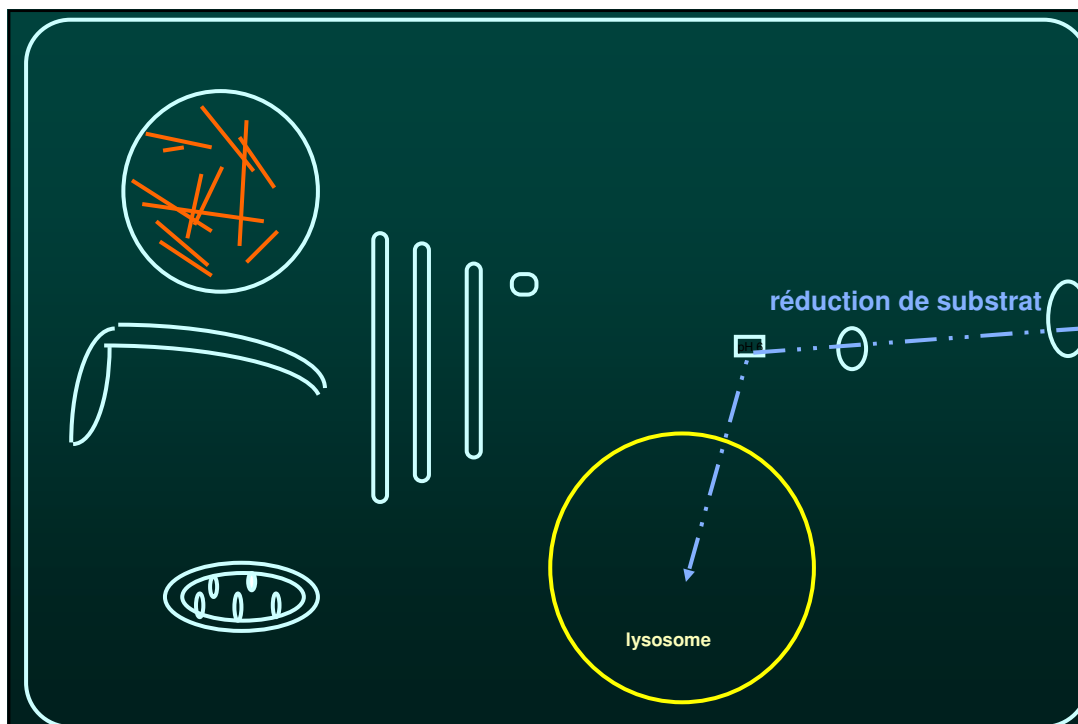
diminue le turn-over membranaire

en aval gluco-céramide

Gaucher,

Gangliosidoses GM1, GM2,

Niemann-Pick C (accumulation GM2)



Réduction de substrat

miglustat

**AMM pour Gaucher 1 récusé Cérézyme
inhibiteur glucosylceramide synthase**

proposé pour

Gaucher 3

Gangliosidoses GM1, GM2 tardives

Niemann-Pick C tardif

Miglustat

per os, 100 mg X 3 / j

Gaucher 1

**effet sur rate, foie
plaquettes
douleurs osseuses**

Alternative à l'enzymothérapie

Miglustat

**Effets secondaires
diarrhées osmolaires
perte de poids
nausées
tremblement 30%
transitoires ≈ 6 mois
recommandations régime sucres**

**Contraception (de patient traité)
Neuropathies périphériques ?**

Miglustat

Passe la barrière hémocérébrale

Rapport plasma/LCR : 20%

Miglustat

Essais en cours

GM1 et GM2

Gaucher 3

Niemann-Pick C

et

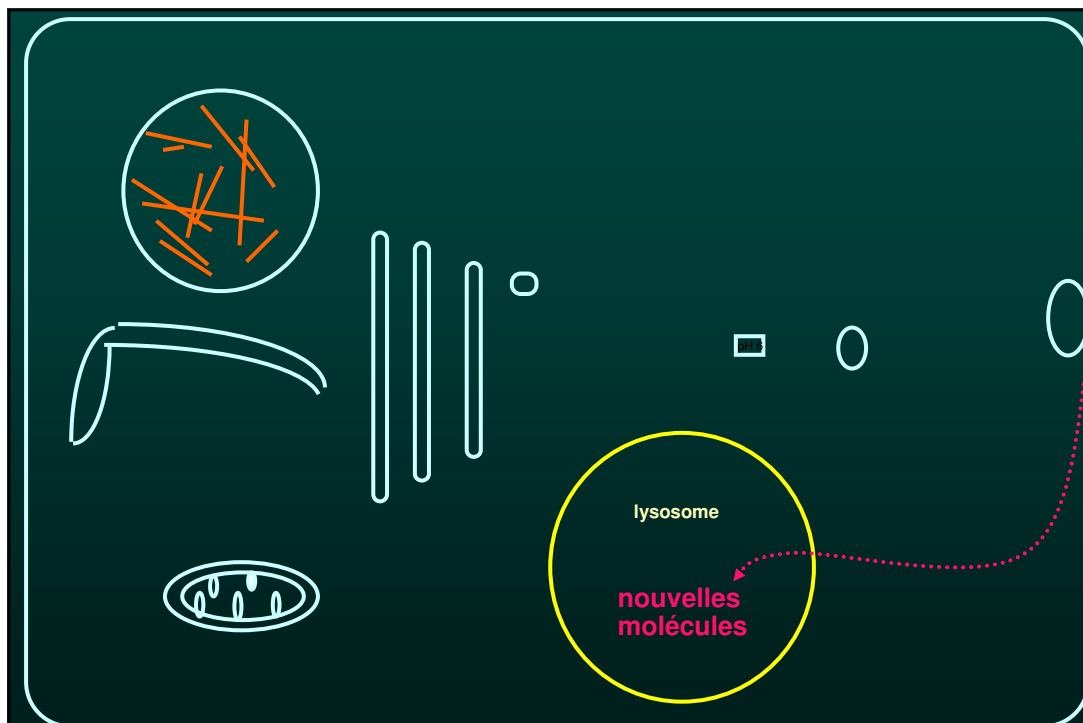
1 déficit en Saposine C

Enzyme de substitution

Gène normal humain

CHO → enzyme recombinante

Perfusion IV



Nouvelles enzymes recombinantes

Avec AMM

α -galactosidase

Fabry

α -L-iduronidase

Hurler (MPS-1)

Proche avenir

iduronate-2-sulphatase

Hunter (MPS-2)

α -glucosidase

Pompe (glycogénose 2)

sphingomyélinase

Niemann-Pick A & B

NacétylgalactosamineS

Maroteaux.Lamy(MPS-6)

Rehausser l'activité enzymatique résiduelle

Mutations pathogènes =

Absence ou déficience protéine :

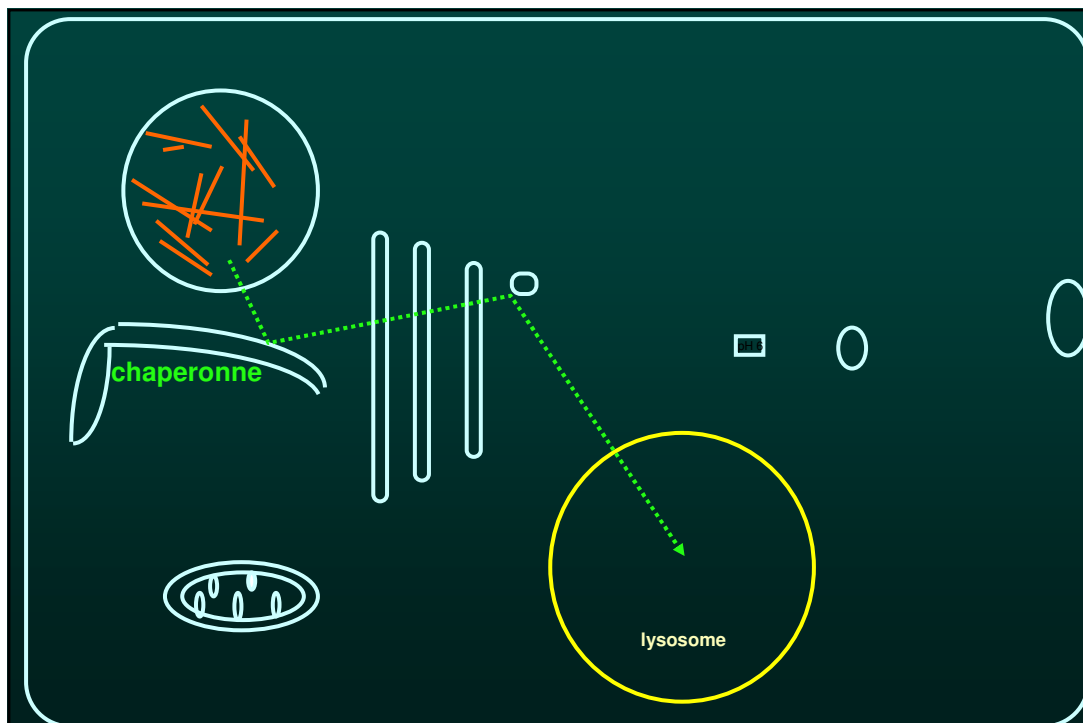
mal foliée, mal adressée,

instable pH neutre,

agrégats, dégradation protéasomes

Rehausser l'activité enzymatique résiduelle

Chaperonnes chimiques ou pharmacol
Lors de la synthèse dans le RE
Stabilise et normalise la foliation
Augmentation de l'activité résiduelle



Rehausser l'activité enzymatique résiduelle

Chaperonnes chimiques ou pharmacol
Passent la barrière hémato-cérébrale

Lysosomes : imino-glucides
analogues de substrats

chaperonne spécifique
de l'enzyme
de sa mutation ?

Chaperonnes chimiques et pharmacologiques

Galactose : Fabry (α -galactosidase)
mutation G328R cardiopathie
Perfusion 1 g/kg en 4 heures 1j/2
amélioration clinique +++

NEJM 2001
345 : 25-32

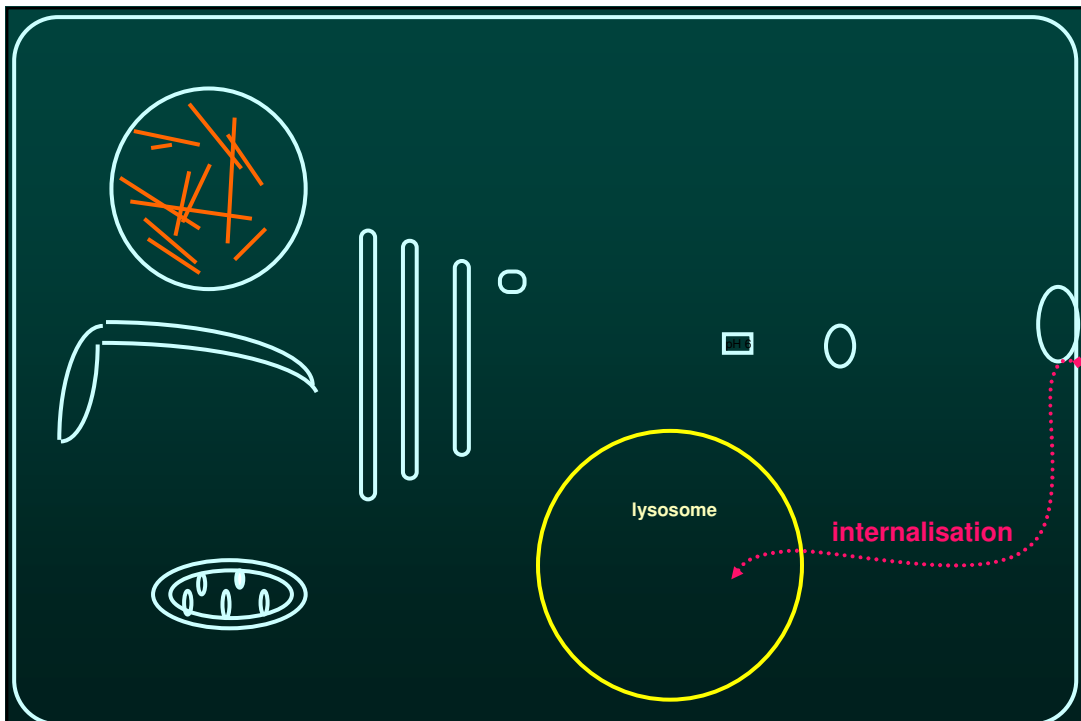
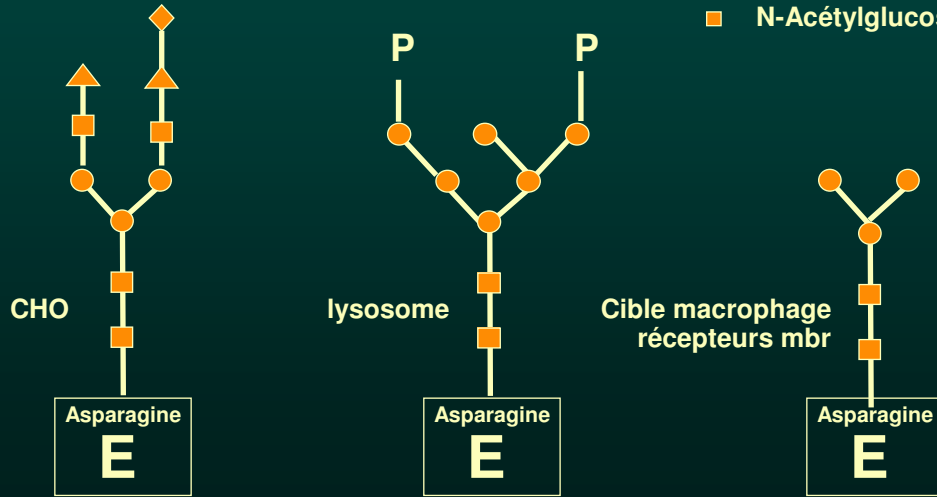
Fibroblastes Gaucher N370S

N-(*n-nonyl*)deoxynojirimycine
↑ l'activité glucocérébrosidase
Inefficace si mutation L444P

PNAS 2002
15428-15433

Cibler le lysosome

- ◆ Ac. sialique
- ▲ Galactose
- Mannose
- N-Acétyleglucosamine



Barrière hémocérébrale

non franchie par l'enzyme
péricytes

franchie par le matériel du surcharge

Effet neurologique de l'enzymothérapie ?

Gaucher 3 discuté
génotype, gènes modificateurs

Gaucher 2

Liposomes

C Visser et al.
Eu J Pharmaceutic Science
2005 ; 25 : 299-305

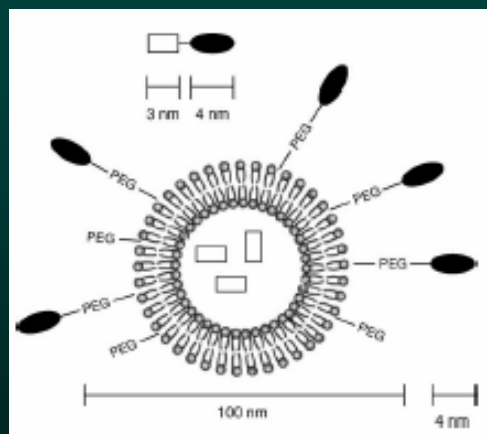
vésicule artificielle

mbr bi-lipidique

phospholipides

ciblage spécifique (molécule surface)

passé la barrière hémocérébrale



Nanotransporteur

Nanotransporteur (bille de latex) +
sphingomyélinase A recombinante
+ Ac anti ICAM

(molécule d'adhésion intercellulaire)
endocytose ciblée notamment
cl endothéliale, épithéliale, glie, schwann

Molecular Therapy in press

