

SYMPOSIUM DE MARSEILLE

LE TRAITEMENT PAR CHAPERONS DANS LES MALADIES HÉRÉDITAIRES



■ Pr Thierry LÉVADE
Hôpital de Rangueil, Toulouse

L'utilisation de molécules chaperonnes (ou chaperons) est une voie de traitement de certaines maladies héréditaires dites "conformationnelles". Ces maladies sont dues à des mutations qui entraînent la formation de protéines "mal finies"; ces protéines n'acquièrent pas leur conformation normale, elles sont mal repliées, elles s'agrègent entre

elles et s'accumulent dans la cellule dans des secteurs où elles deviennent toxiques, perturbant le fonctionnement normal de la cellule.

Dans d'autres cas ces protéines "mal formées" sont détruites prématurément et n'exercent donc pas leur fonction.

Le Reticulum endoplasmique assure le contrôle de qualité des protéines :

Repliement → Conformation native

Rôle des chaperons

T. Levade
Inserm U166 CHU Toulouse

Nature 2003, 426: 891

Dans la cellule, une structure, le "réticulum endoplasmique" assure le contrôle de qualité des protéines.

Comment corriger ce défaut de certaines protéines ? En utilisant des chaperons qui dans la cellule, améliorent le défaut de forme, de repliement, ou évitent la rétention toxique d'une protéine mal formée.

Certains chaperons dits chimiques corrigent le défaut de beaucoup de protéines.

D'autres, chaperons dits pharmacologiques sont plus

spécifiques, propres à une protéine ; ces chaperons permettent à la protéine d'échapper au contrôle de qualité (d'éviter les chaperons pharmacologiques) à l'image du contrôle de qualité des automobiles qui écarte les véhicules défectueux.

Les chaperons chimiques ne sont pas utilisables pour les traitements de l'homme mais ils sont précieux pour faire des études sur les cellules et mieux comprendre le circuit des protéines dans la cellule. ▶

Site de l'AIRG-France : www.airg-france.org

Alternative thérapeutique :
les chaperons peuvent
- éviter la rétention
- améliorer le repliement de la protéine
→ Restaurer la fonction

T. Levade
Inserm U466 CHU Toulouse

TIPS 2000, 21: 466

Ces chaperons pharmacologiques ont déjà été utilisés dans quelques cas : par exemple dans la mucoviscidose ou dans les maladies touchant le rein, comme le diabète insipide néphrogénique ou la maladie de Fabry.

Cette dernière maladie appartient au groupe des maladies du lysosome (un élément de la cellule où beaucoup de substances sont modifiées par des enzymes). La maladie de Fabry touche le rein mais aussi le cœur. Chez un patient avec une atteinte cardiaque, il a été possible d'améliorer la forme (conformation) de l'enzyme déficiente grâce à l'administration régulière d'un sucre, le galactose, et ainsi d'améliorer la performance du cœur. Bien entendu ce mode de traitement ne s'applique pas à

toutes les mutations ; il faut que la protéine anormale qui résulte de la mutation soit accessible à une molécule chaperonne.

La figure illustre ce qui se passait chez le patient : l'enzyme mal repliée était détruite dans la cellule dans le protéasome (là où sont dégradées beaucoup de protéines) ; grâce au galactose, la molécule d'enzyme est protégée et échappe au protéasome ; elle peut ainsi atteindre le lysosome et exercer son effet au bon endroit.

La recherche sur les chaperons se poursuit. Certes ce mode de traitement ne peut pas s'appliquer à toutes les maladies héréditaires, mais dans certains cas bien choisis, il pourrait trouver des indications, seul ou combiné à d'autres approches thérapeutiques.

Maladie de Fabry et chaperons

Galactose i.v. (1 g/kg)
Amélioration de la fonction cardiaque
(mutation G320R)

T. Levade
Inserm U466 CHU Toulouse

NEJM 2001, 345: 26