Anle138b : une molécule porteuse d'espoir

Autor(en): **[s.n.]**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): **- (2013)**

Heft 110: **Forscher bremsen Parkinson bei Mäusen = Des chercheurs freinent l'évolution du Parkinson chez des souris = Scienziati frenano la progressione del Parkinson nei topi**

PDF erstellt am: **01.06.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-815489

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Anle138b : une molécule porteuse d'espoir

Les scientifiques réunis autour d'Armin Giese, de l'Université Louis-et-Maximilien de Munich, et de Christian Griesinger, de l'Institut Max-Planck de chimie biophysique à Göttingen, ont développé une substance chimique capable de retarder l'évolution du Parkinson dans le cadre d'essais réalisés sur des souris. Un jalon pour la recherche sur le Parkinson.

Anle138b. Cette combinaison de lettres et de chiffres est la sobre désignation d'une substance prometteuse susceptible de révolutionner le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson. En effet, si l'on en croit les résultats des recherches des Prof. Dr méd. Armin Giese et Prof. Dr Christian Griesinger, deux scientifiques allemands, l'existence de la substance « Anle138b » suscite un grand espoir dans le monde entier. Les médecins sont à sa recherche depuis plusieurs décennies. Anle 138b a réussi ce qui relevait jusqu'à présent du domaine de l'impossible : elle a stoppé la progression de la maladie de Parkinson chez des souris !

« Les résultats de nos recherches sont prometteurs. Nous espérons qu'Anle138b nous ouvrira les portes du traitement des causes du Parkinson et nous permettra de stopper la maladie. » La joie est perceptible dans les propos du Prof. Dr méd. Armin Giese, chercheur au Centre de neuropathologie et de recherche sur les prions de la faculté de médecine de l'Université Louis-et-Maximilien de Munich. Le plaisir de la réussite, qui est au rendez-vous quand on n'abandonne jamais. Et M. Giese n'est ni de ceux qui renoncent, ni de ceux qui reculent devant la tâche. Avec son équipe, qui a coopéré étroitement avec un groupe de recherche réuni autour du Prof. Dr Christian Griesinger de la division Biologie structurale basée sur les RMN de l'Institut Max-Planck de chimie biophysique, il a testé systématiquement plus de 20 000 substances pour déterminer leur aptitude en tant que médicament contre le Parkinson. Cette minutie leur a permis de trouver un candidat prometteur dans la lutte contre la maladie de Parkinson : Anle 138b.

Particularité de cette substance : elle empêche que les protéines (matières protéiques), habituellement présentes sous forme de molécules individuelles, s'agglomèrent sous forme d'agrégats. Composés de quelques rares molécules protéiques ou de milliers d'entre elles, ce sont eux qui forment, en cas de Parkinson et d'autres maladies neurodégénératives telles qu'Alzheimer ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des structures irrégulières qui atteignent tous les réseaux neuronaux – et perturbent certaines fonctions du cerveau.

En cas de Parkinson, c'est la protéine alpha-synucléine qui s'accumule. Elle est à l'origine de la formation des dits corps de Lewy. La formation de ces corpuscules est progressive, ce qui explique pourquoi le Parkinson (comme de nombreuses autres maladies dégénératives) commence insidieusement. Au cours de la phase précoce, seules quelques molécules d'alpha-synucléine s'amassent dans ce que l'on appelle les oligomères. Ces derniers s'agglutinent ensuite en agrégats plus importants, qui continuent de se propager dans le réseau neuronal au fil du temps. Ces agrégats étant très neurotoxiques, les neurones touchés finissent par mourir. Quand les premiers symptômes du Parkinson sont apparents, la plupart du temps plus de la moitié des neurones dopaminergiques de la substance noire sont morts. Par conséquent, les scientifiques

Deux souris parkinsoniennes actives : dans le cadre d'expérimentations animales, les chercheurs allemands ont pu pour la première fois stopper l'évolution de la maladie de Parkinson grâce à la nouvelle substance « Anle138b ».

cherchent à améliorer les méthodes d'identification précoce de la maladie. En effet, plus tôt l'on observe que les cellules nerveuses commencent à mourir, plus tôt il est possible d'intervenir – dans la mesure où l'on dispose d'une substance qui permet de freiner, voire de stopper la mort cellulaire. C'est précisément ici que commence le travail des équipes de chercheurs réunies autour d'Armin Giese et Christian Griesinger.

La substance stoppe la pogression de la maladie

Avec Anle138b, ils ont développé une substance qui a, dans le cadre de tests sur des souris, retardé dans une mesure encore jamais atteinte la croissance des dépôts protéiques – et donc la détérioration des neurones, et ainsi prolongé la phase sans maladie. « La particularité de cette nouvelle substance est qu'elle agit directement sur les oligomères et inhibe leur formation », explique Christian Griesinger. La clé du succès consistait à combiner les compétences de différentes disciplines spécialisées. Ainsi, des médecins, des biologistes, des chimistes, des physiciens et des vétérinaires ont collaboré pour développer et tester ensemble plus de 20 000 substances actives afin de déterminer si elles pouvaient empêcher la formation de ces dépôts protéiques typiques de la maladie. Pour ce faire, ils ont utilisé une méthode laser extrêmement sensible, développée il y a plusieurs années par Armin Giese auprès du prix Nobel Manfred Eigen, au sein de l'Institut Max-Planck de chimie biophysique. Plusieurs candidats intéressants figuraient parmi les molécules testées. Une seule substance s'est avérée efficace après d'autres optimisations systématiques.

À partir de cette substance, Andrei Leonov, chimiste de l'équipe du Prof. Dr Christian Griesinger, a finalement réussi à synthétiser un principe actif qui s'est avéré véritablement fantastique dans les essais sur des souris : très bien toléré à des doses thérapeutiques, il peut être administré avec la nourriture et est à même de passer la barrière hémato-encéphalique afin d'atteindre un taux d'efficacité élevé dans le cerveau. Depuis, la substance a été baptisée (Anle138b : les deux premiers caractères du prénom et du nom d'Andrei Leonov) et une demande de brevet a été déposée.

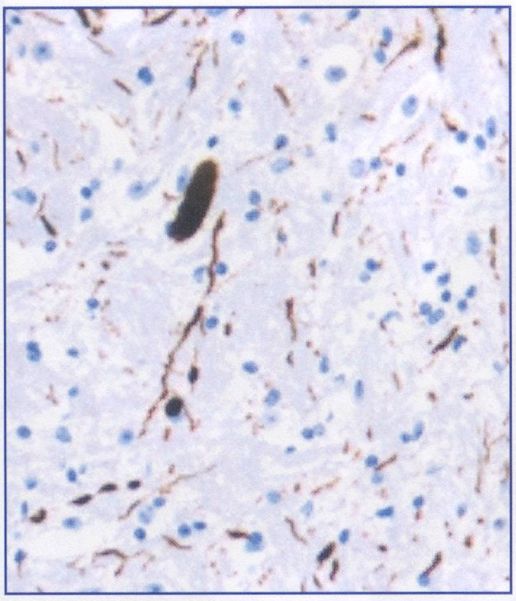
En forme plus longtemps sur la roue d'exercices

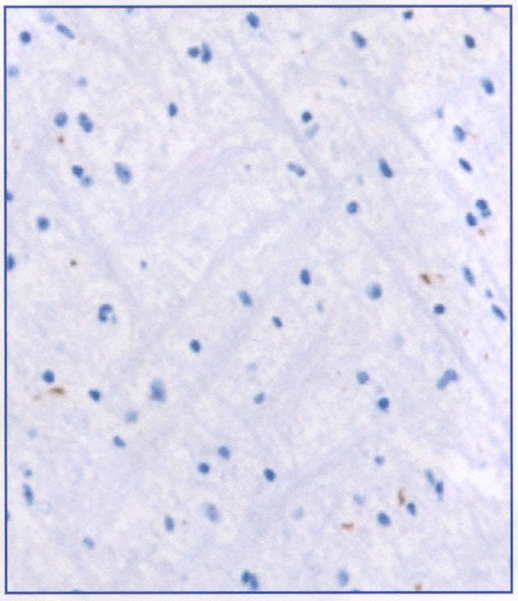
Les chercheurs espèrent à présent qu'Anle138b pourra être utilisée chez l'homme en tant que substance thérapeutique. Comme le montrent des séries d'essais en éprouvette et sur des modèles expérimentaux, leurs espoirs semblent ne pas être dépourvus de fondement. Les chercheurs ont combiné des méthodes biochimiques et structurales en laboratoire avec différents modèles animaux tels que les souris parkinsoniennes, qui ont été développés à Munich et dans le laboratoire du pôle d'excellence « microscopie à l'échelle nanométrique et physiologie moléculaire du cerveau » (CNMPB) de Göttingen. Résultat des essais sur l'animal : la coordination des mouvements des souris parkinsoniennes →

Le Prof. Dr méd. Armin Giese de l'Université Louis-et-Maximilien à Munich.

Le Prof. Dr Christian Griesinger de l'Institut Max-Planck à Göttingen.

Photos : fotolia, sdp





Un premier succès dans la recherche intensive de médicaments susceptibles de stopper le Parkinson : les neurones des souris parkinsoniennes transgéniques présentent des dépôts d'alpha-synucléine nettement visibles (taches colorées en marron sur l'image de gauche). En revanche, quand les souris sont traitées par la substance active Anle138b, les agglomérations protéiques sont nettement moindres (image de droite).

transgéniques traitées par Anle138b est nettement meilleure que celle de leurs congénères malades. « Nous pouvons le vérifier directement à l'aide d'une sorte de test de forme », explique le Prof. Dr Armin Giese. « Pour ce faire, nous plaçons les souris dans une petite roue et nous mesurons combien de temps elles peuvent s'y activer. Plus elles y parviennent sans difficulté et longtemps, meilleure est leur forme motrice. » Les essais montrent que d'une manière générale, plus la substance Anle138b leur a administrée précocement dans l'alimentation, plus le succès thérapeutique est important et plus les animaux vivent longtemps.

Parallèlement aux souris parkinsoniennes, l'efficacité d'Anle138b a été testée sur d'autres modèles animaux. Avec succès, comme l'explique Christian Griesinger : « Dans le cadre de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des dépôts protéiques pathologiques sont provoqués par la protéine dite prion. Sur des modèles expérimentaux de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, Anle138b empêche tout aussi efficacement l'agglutination des protéines et les souris vivent nettement plus longtemps. »

Au vu de ces résultats positifs, les chercheurs espèrent légitimement qu'Anle138b pourra également empêcher l'agrégation fatale d'autres protéines telles que la protéine tau, associée à l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Dans les mois et les années à venir, les scientifiques souhaitent vérifier cette hypothèse à l'aide d'autres essais sur les modèles expérimentaux correspondants.

Dans le droit fil d'autres recherches

Du reste, les observations de MM. Griesinger et Gieser coïncident parfaitement avec celles d'autres éminents chercheurs. Ainsi, le groupe de Fancisco Pan-Montojo, de la clinique universitaire Carl Gustav Carus à Dresde, a prouvé que les souris développent des symptômes de type Parkinson quand on leur administre le pesticide roténone dans l'estomac. L'intoxication ainsi provoquée déclenche la formation d'agrégats d'alpha-synucléine, qui migrent ensuite le long des voies nerveuses du cerveau. D'autres chercheurs sur le Parkinson tel que le Prof. Dr Heiko Braak à Ulm, le Prof. Mathias Jucker à Tübingen, le chercheur sur les protéines Prof. Dr Dr hc. Michael Przybylski à Constance et le Prof. Dr Markus Otto à Ulm, sont convaincus que le Parkinson est déclenché par des mauvais repliements de protéines (cf. PARKINSON n° 109, mars 2013). Ils pensent également que s'il existait une méthode pour empêcher le mauvais repliement et la formation d'agrégats de protéines ou de fragments de protéines, elle permettrait aussi de stopper la progression du Parkinson. Dans cette perspective, la substance Anle138b est un outil essentiel pour la recherche médicale. En effet, elle permet aux scientifiques d'examiner directement en éprouvette de quelle manière la substance modifie les oligomères et comment leur agglutination peut être inhibée. Ces observations fournissent des aperçus essentiels sur les mécanismes à l'origine des maladies neurodégénératives.

Le chemin à parcourir jusqu'à l'homme est encore long

Tous les antiparkinsoniens disponibles actuellement se bornent à soulager les symptômes de la maladie. Anle138b en revanche, pourrait donner naissance à une nouvelle catégorie de neuroprotecteurs susceptibles de freiner, voire de stopper l'évolution de maladies telles que le Parkinson. Cependant, les chercheurs préfèrent garder la tête froide. En effet, les résultats sur des rongeurs ne peuvent pas immédiatement être reportés sur l'être humain. Tout d'abord, la toxicité d'Anle138b doit être testée sur des d'espèces ne faisant pas partie des rongeurs. Les études cliniques sur l'homme ne seront en passe de devenir réalité qu'après le succès de ces essais. Un chemin sur lequel les embûches seront encore nombreuses. ■

Sources : cet article repose sur un communiqué de l'Institut Max-Planck de chimie biophysique de Göttingen, ainsi que sur la publication originale : *Jens Wagner, Sergey Ryazanov, Andrei Leonov, Johannes Levin, Song Shi et al.: Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. Acta Neuropathologica, DOI: 10.1007/s00401-013-1114-9 (2013).*