

Sandrine PY,* DR CNRS, Département de Chimie Moléculaire, UMR 5250 CNRS-Université Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE

- Jean-Bernard BEHR, Professor, Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, ICMR, Reims, FRANCE
- Marta ARTOLA, Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Department of Bio-organic synthesis, Leiden University, Leiden, NETHERLANDS
- Hermen S. OVERKLEEF, Professor, Department of Medical Biochemistry and Department of Bio-organic synthesis, Leiden University, Leiden, NETHERLANDS
- Marco MORACCI, Professor, Department of Biology, University of Naples "Federico II" and National Biodiversity Future Center (NBFC), Palermo, ITALY
- Gerlind SULZENBACHER, Research Engineer, Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, CNRS, Aix-Marseille University, Marseille, FRANCE
- Giancarlo PARENTI, Professor, Telethon Institute of Genetics & Medicine, Pozzuoli, and Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Naples, ITALY

La maladie de Pompe (Glycogénose de type II)

- 1/40 000 personnes dans le monde (36 000 cas en Europe)
- Causede par **mutation génétique de l' α -glucosidase acide (GAA)**
 - mauvais repliement de l'enzyme
 - dégradée par le système de contrôle qualité du RE
 - déficit de son activité dans les lysosomes
 - accumulation de glycogène
 - dysfonctionnements neuromusculaires

Maladie fortement invalidante, progressive et fatale dans certains cas

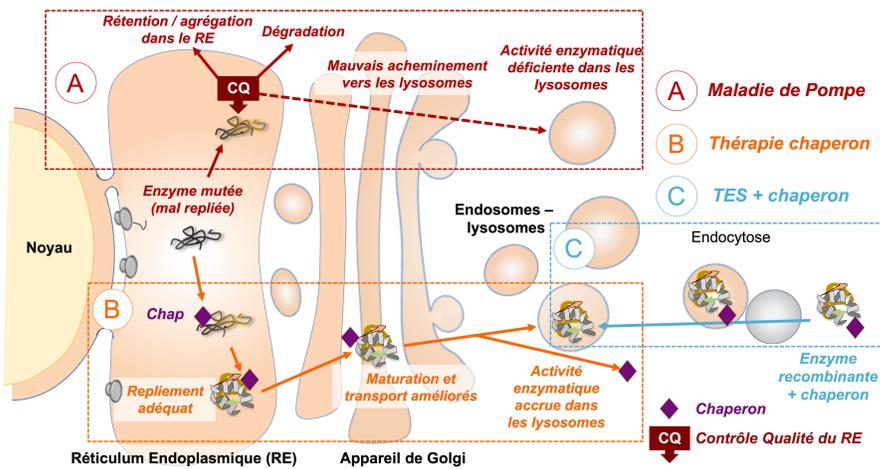
Besoin médical non couvert

Traitement actuel insatisfaisant

- **Thérapie enzymatique substitutive (TES)** : administration IV de GAA humaine recombinante (*rhGAA*, Myozyme®) depuis 2006, a sauvé des vies, cependant nombreuses limitations:
 - Traitement coûteux (**360 000 € / an / pers. de 60 kg** en moyenne)
 - **Contraignant pour le patient** (perfusion toutes les 2 semaines en hôpital)
 - Peut entraîner des réactions immunitaires, échappements au traitement
 - Enzyme instable dans le sang → injection de doses importantes
- 2023 : • **Nexviadyme®** (nouvelle TES)
- **Pombiliti®** (nouvelle TES) + **Opfolda®** (miglustat, chaperon pharmacologique de la GAA)



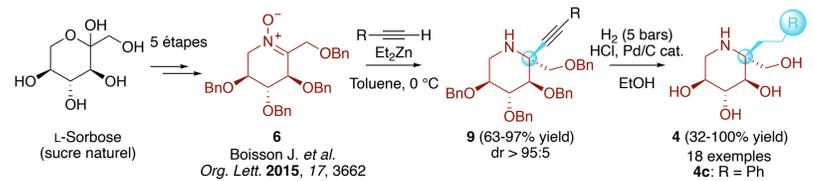
Thérapie par Chaperons Pharmacologiques (TCP)



Avantages

- Traitement par voie orale, posologie facilement adaptable à chaque patient
- En association avec les TES ou en monothérapie (médecine personnalisée)

Nouveaux iminosucres chaperons de la GAA



- Synthèse stéréosélective, courte et efficace, industrialisable
- Petites molécules hydrosolubles, stables, propriétés ADME ++, brevetées

Chaperons sélectifs de la GAA

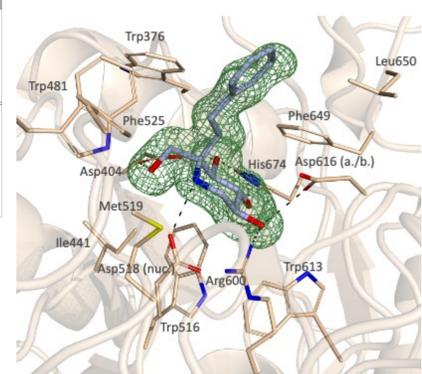
Composé	ΔT_m (°C) ^a	GAA ^b	GANAB ^b	GBA1 ^b	GBA2 ^b
	13.0 ± 1.5	0.81 ± 0.09	> 100	> 250	> 250
	7.1 ± 0.8	26.7 ^c	> 100	> 500 ^c	0.957 ^c

^a Stabilisation de la GAA à pH 7.4 (chaperon 100 μ M)

^b IC₅₀ (μ M): inhibition *in vitro* des α -glucosidases GAA (Myozyme®) et GANAB (de lysats de fibroblastes de patients maladie de Pompe) et des β -glucosidases GBA1 (Cerezyme®) et GBA2 (lysats de cellules HEK293T surexprimant GBA2)

^c Kok, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 14819

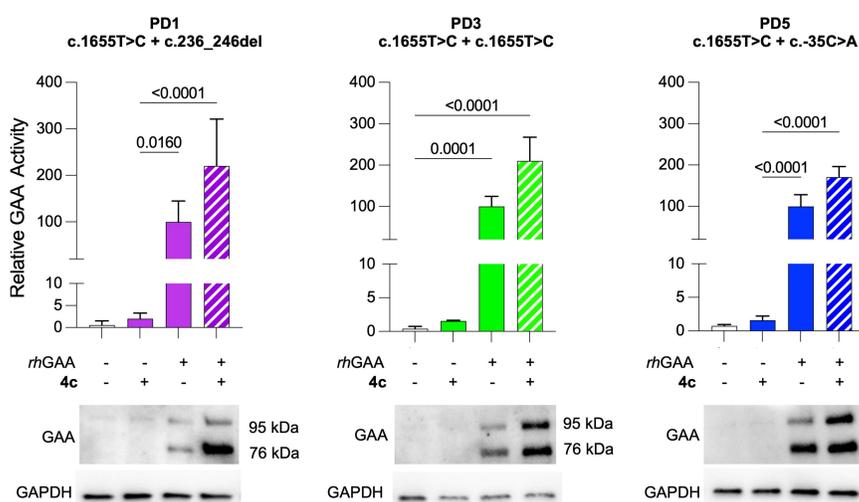
Structure RX du chaperon 4c en interaction avec la GAA



Liaison de 4c au site catalytique de la GAA

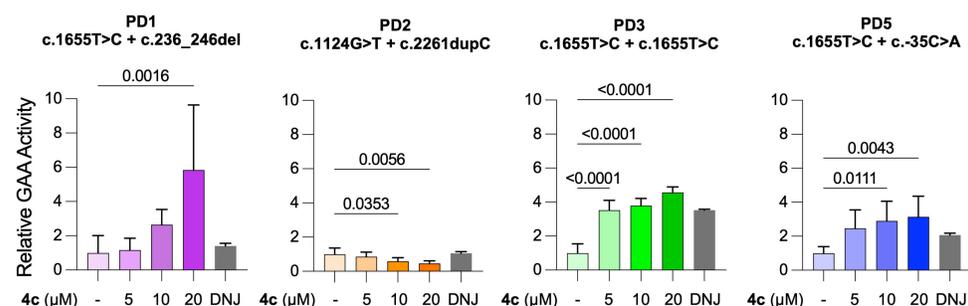
Effet du chaperon 4c en combinaison avec la TES

Incubation de fibroblastes de patients atteints de la maladie de Pompe avec 4c (20 μ M) et *rhGAA* (50 μ M, 24 h) → Amélioration significative de l'efficacité de la TES



Effet du chaperon 4c sur l'activité résiduelle de la GAA endogène mutée

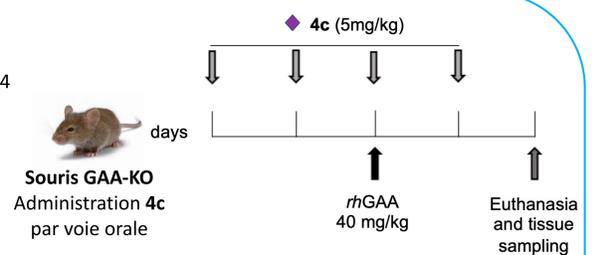
Incubation de fibroblastes de patients atteints de la maladie de Pompe avec 4c à différentes concentrations (24 h) et comparaison de l'activité GAA à celle de cellules non traitées ou traitées par 20 μ M de DNJ (1-deoxynojirimycine)



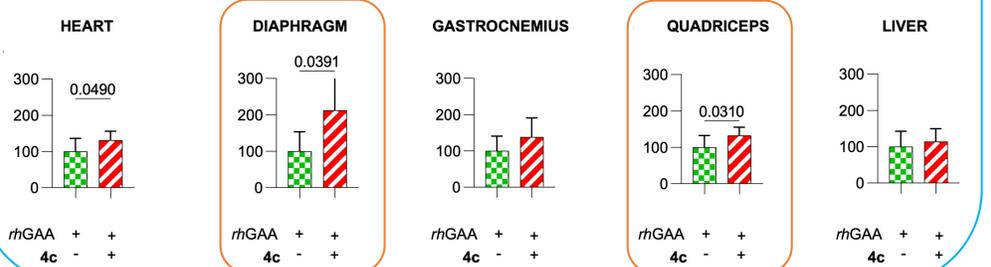
Résultats *in vivo*

Souris traitées par TES seule (Myozyme®): n=4
Souris traitées par TES + 4c (PO): n=9.

Activité GAA relative mesurée dans les tissus → **amélioration significative dans le diaphragme, le cœur et le quadriceps**



Activité GAA x 2



Conclusions et Perspectives

La molécule 4c a été sélectionnée comme lead dans une série de nouveaux iminosucres ayant tous démontré une activité de chaperons de la GAA et une sélectivité exceptionnelle pour cette enzyme. Cette sélectivité est un élément différenciant majeur par rapport au miglustat proposé par Amicus comme traitement par voie orale en association avec une nouvelle TES. Son développement sera poursuivi par la société **RareUnyk**.