

DEUXIÈME PARTIE:
Stratégies thérapeutiques des ESST

[MCours.com](https://www.MCours.com)

I- Généralités

Malgré la faible incidence des ESST humaines (pour la MCJ par exemple 1 à 2 cas par an et par million d'habitants en France) et le contrôle actuel des épidémies d'ESST animales, la recherche d'un traitement efficace contre ces maladies est urgente. En effet, il n'existe pour le moment aucun test de diagnostic *ante-mortem* pour ces maladies toujours mortelles. De plus, la possibilité d'une transmission des ESST par transfusion sanguine ou la découverte d'un lien entre l'ESB et le nouveau variant de MCJ fait de la recherche pour la thérapie des ESST un enjeu de santé publique majeur.

Malheureusement à l'heure actuelle aucune des substances à visée thérapeutique testées ne s'est révélée suffisamment efficace. La principale difficulté rencontrée est liée au fait que le traitement ne peut être commencé qu'au moment de l'apparition des premiers signes cliniques, donc à un stade tardif de la maladie où le taux de PrPres accumulée dans le système nerveux central est déjà trop important.

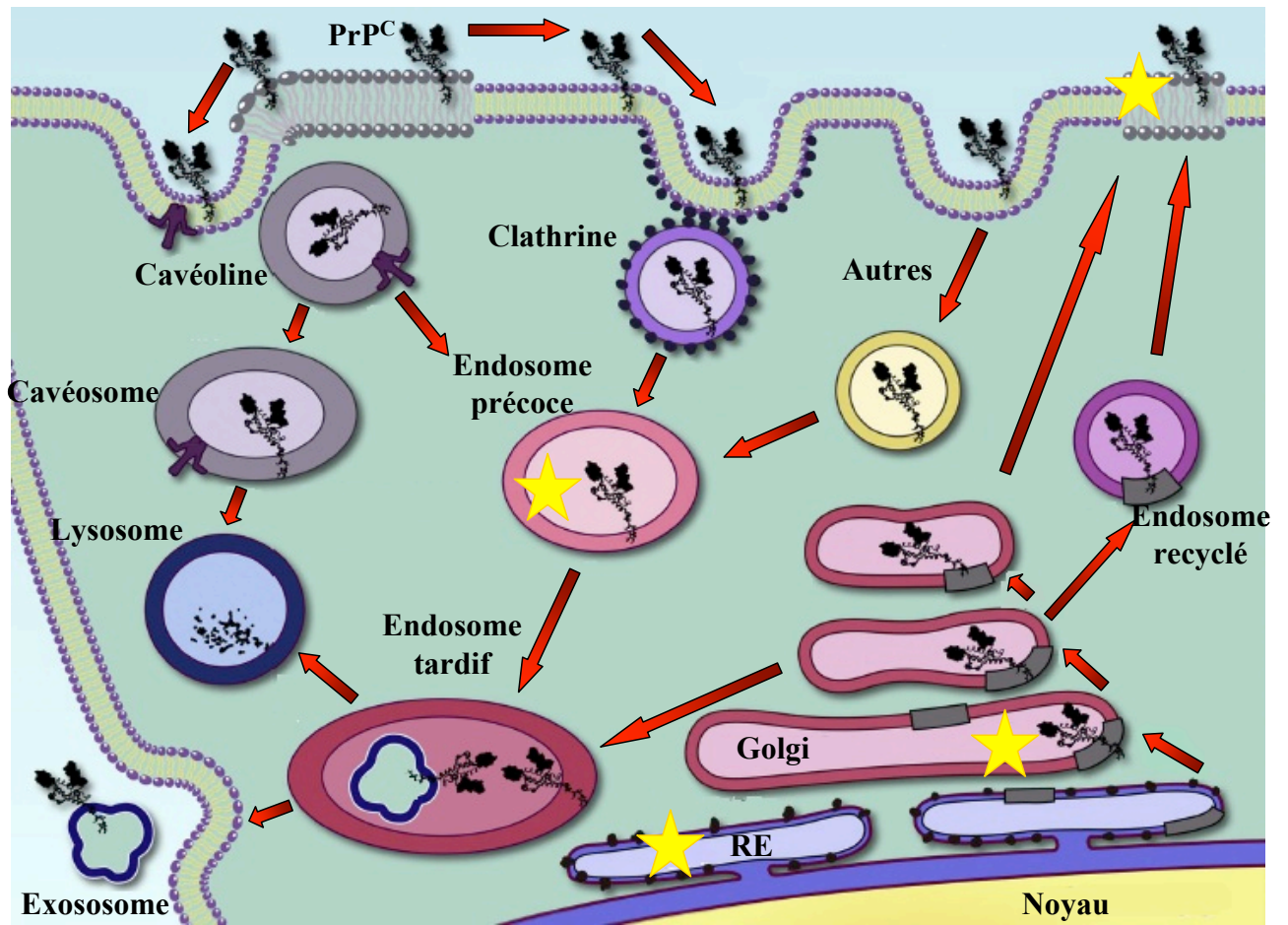
Ainsi on peut distinguer trois approches thérapeutiques selon le moment du début du traitement:

- Traitement curatif après la neuroinvasion : l'objectif est de limiter les dommages aux cellules nerveuses et inhiber la formation de nouvelles protéines prion pathologiques. Cette approche est la plus difficile car elle intervient à un stade tardif de la maladie où les molécules thérapeutiques doivent passer la barrière hématoencéphalique. Néanmoins c'est à ce stade que la maladie est diagnostiquée ;
- Traitement curatif avant la neuroinvasion : les molécules ne doivent pas passer la barrière hématoencéphalique mais intervenir au niveau des cellules immunitaires ;
- Traitement prophylactique : l'objectif est d'empêcher la réplication de la PrPres au niveau périphérique.

Les sites cellulaires de conversion de la PrPc en PrPres que sont les rafts lipidiques, le réticulum endoplasmique et les voies d'endocytose (Figure 24) vont bien évidemment être les cibles potentielles pour la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Ainsi une substance est intéressante sur le plan thérapeutique si elle peut :

- Inhiber la synthèse de la PrPc ;
- Stabiliser la PrPc empêchant ainsi sa conversion en PrPres ;
- Inhiber l'interaction PrPc/PrPres ;
- Perturber l'internalisation de la PrP dans la cellule ;
- Augmenter la dégradation et l'élimination de la PrPres.

Figure 24: Sites cellulaires de conversion de la PrPc en PrPres (indiqués par une étoile jaune)



(Source : d'après Linden *et al.*, 2008)

II- Chimiothérapie

A- Molécules ciblant la conversion de la PrPc en PrPres

Les molécules à visée thérapeutique ciblant la conversion de la PrPc en PrPres agissent soit en se liant à la PrPc, soit en empêchant la formation du complexe PrPc/PrPres.

1- Inhibition de la conversion par liaison avec la PrPc

Les molécules testées agissant en se liant à la PrPc sont les suivantes :

- La chlorpromazine (Korth *et al.*, 2001)
- La quinacrine (Korth *et al.*, 2001, Barret *et al.*, 2003)
- Les dérivés de la quinoléine : biquinoléine et quinine (Murakami-Kubo *et al.*, 2004)
- Les oligonucléotides phosphorothioates (Kocisko *et al.*, 2006)
- Les pyridines dicarbonitriles : Cp60 et Cp62 (Perrier *et al.*, 2000, Reddy *et al.*, 2006)
- Les pyrrolidines : GN8 (Kuwata *et al.*, 2007)

La quinacrine (Figure 25), une ancienne molécule utilisée dans le traitement contre le paludisme, et la chlorpromazine (Figure 26), un antipsychotique, se sont révélées être des inhibiteurs de la PrPres avec, *in vitro*, des résultats encourageants (Korth *et al.*, 2001). L'utilisation de ces molécules pour d'autres affections a permis de lancer rapidement des essais cliniques humains. Malheureusement, concernant la quinacrine, les études *in vivo* et les essais cliniques humains n'ont pas donné des résultats probants (Collins *et al.*, 2002, Haïk *et al.*, 2004, Ghaemmaghami *et al.*, 2009).

Figure 25: Structure chimique de la quinacrine

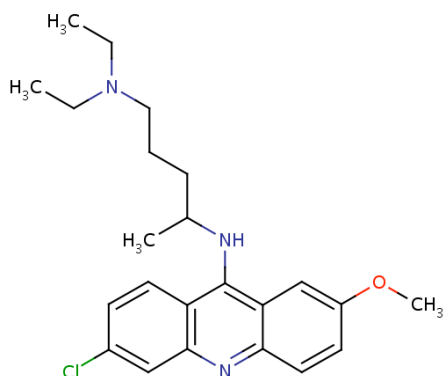
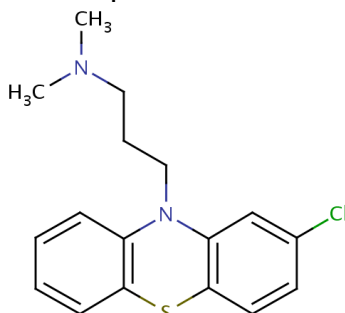


Figure 26: Structure chimique de la chlorpromazine



Les oligonucléotides phosphorothioates ont été testés suite aux études indiquant l'interaction possible des acides nucléiques avec la PrP (Cordeiro *et al.*, 2001, Deleault *et al.*, 2005).

2- Inhibition de la conversion par interaction avec le complexe PrPc/PrPres

Les molécules se liant au complexe PrPc/PrPres et inhibant ainsi la conversion de la PrPc sont les suivantes :

- Certains peptides synthétiques : HaPrP₁₀₉₋₁₄₁ (Chabry *et al.*, 1998)
- Les dérivés styrylbenzoazoles : BF-168 (Ishikawa *et al.*, 2006)

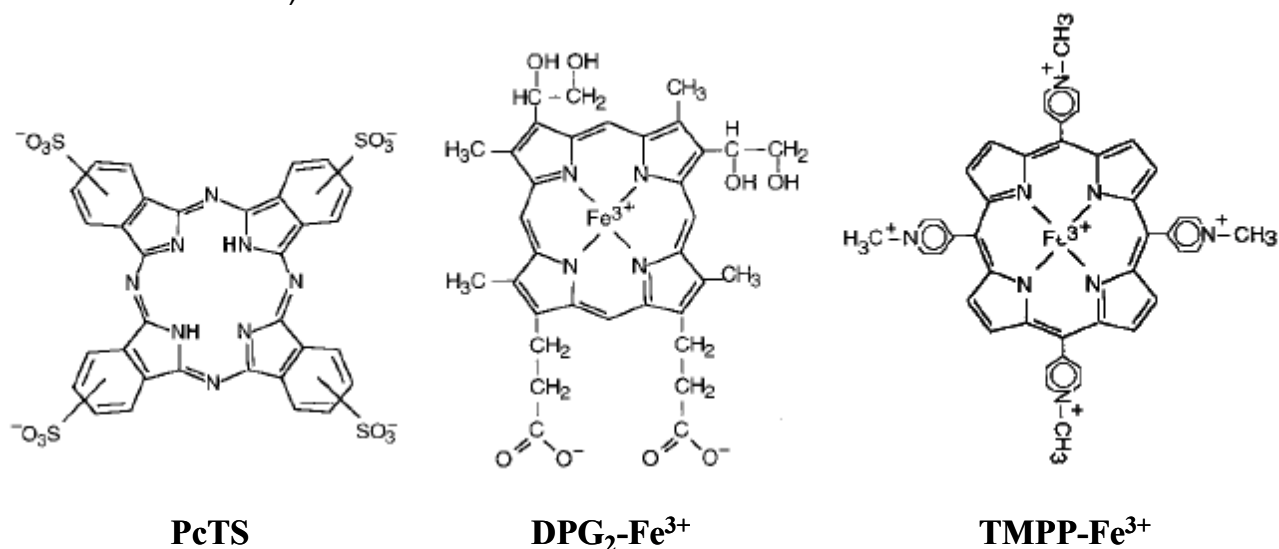
Les peptides synthétiques HaPrP₁₀₉₋₁₄₁ sont fabriqués pour correspondre à la région centrale de la protéine prion de hamster. Les essais *in vitro* en milieu acellulaire montrent qu'ils inhibent efficacement la conversion de la PrPc en PrPres (Chabry *et al.*, 1998).

Les dérivés styrylbenzoazoles sont à l'origine utilisés en imagerie, notamment pour leur capacité à marquer les agrégats de PrPres. Les études *in vitro* ont révélé à leur tour leur pouvoir inhibiteur de la conversion de la PrPc (Ishikawa *et al.*, 2006).

3- Autres molécules

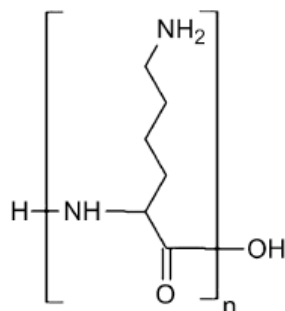
Les porphyrines et les phtalocyanines (Figure 27) sont connues pour leur capacité à inhiber la conversion de la PrPc en PrPres par interaction entre le composé tétrapyrrolique qui les compose et la PrPc et/ou la PrPres (Caughey *et al.*, 1998).

Figure 27: Structures chimiques des phtalocyanines (PcTS) et des porphyrines (DPG₂-Fe³⁺ et TMPP-Fe³⁺)



La Poly-L-Lysine (PLL) est un homopolymère d'un acide aminé, la L-Lysine qui à la capacité de se lier au plasminogène (Figure 28). Les études sur le plasminogène ont révélé qu'il était un cofacteur stimulant la conversion de la PrPc en PrPres (Mays et Ryou, 2011). Les études *in vitro* ont montré que la PLL élimine la PrPres des cultures cellulaires (Ryou *et al.*, 2011).

Figure 28: Structure chimique de la Poly-L-Lysine



n : nombre de monomères de L-Lysine
(Source : Ryou *et al.*, 2011)

4- Molécules, testées *in vivo*, ciblant la conversion de la PrPc en PrPres

Parmi les molécules présentées précédemment, celles qui ont été testées *in vivo* sont regroupées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5). De très bons délais ont été obtenus avec les oligonucléotides phosphorothioates, les porphyrines, les phtalocyanines et la PLL (Priola *et al.*, 2000, Kocisko *et al.*, 2006, Ryou *et al.*, 2011). Cependant, ces délais sont obtenus lorsque le traitement débute avant le jour de l'inoculation par les prions ou bien le jour même de l'inoculation, ce qui pose problème pour les essais cliniques sur des patients déjà à un stade tardif de la maladie.

Tableau 5: Molécules, testées *in vivo*, ciblant la conversion de la PrPc en PrPres

Molécule	Modèle animal	Prions	Inoculation prions	Dose par semaine et par animal	Début traitement	Fin traitement	Délai (%)	Référence
Quinacrine	Souris Balb/c	MCJ	i.c.	5 x 10 mg/kg	5 jours p.i.	Signes cliniques	----	(Collins <i>et al.</i> , 2002)
Biquinoléine					35 jours p.i. (stade tardif)		----	(Murakami-Kubo <i>et al.</i> , 2004)
Quinine	Tg7	263 K	i.c.	1.6 nmol/jour		4 semaines	36	
					67 jours p.i.	95 jours p.i.	12	
					67 jours p.i. (stade tardif)	123 jours p.i.	14	(Kuwata <i>et al.</i> , 2007)
Pyrrolidine GN8	Souris ddY	Fukuoka-1	i.c.	7 x 8.9 mg/kg s.c.				
BF-168	Souris Tga20	RML	i.c.	1 x 4 mg/kg	4 semaines p.i.	4 semaines	8	(Ishikawa <i>et al.</i> , 2006)
				3 x 10 mg/kg s.c.			149	
Oligonucléotides phosphorothioates	Souris Tg7	263K	i.p.	3 x 10 mg/kg i.p.	3 jours avant inoculation	4 semaines	308	(Kocisko <i>et al.</i> , 2006)
DPG2-Fe3+	Souris Tg7	263K	i.p.	3 x 1.5 mg/kg	Inoculation prions	4 semaines	46	
TMPP-Fe3+	Souris Tg7	263K	i.p.	3 x 0.5 mg/kg	Inoculation prions	4 semaines	110	
				3 x 0.25 mg/kg			165	
PcTS	Souris Tg7	263K + PcTS	i.p.	---	Inoculation prions	4 semaines	125	(Priola <i>et al.</i> , 2000)
				i.v.: 8 mg/kg		4 semaines	40	
				i.p.: 3x 40 mg/kg		4 semaines	37	
PLL	Souris Tg4112	RML	i.c.	i.p.: 3x 40 mg/kg	Inoculation prions	8 semaines	38	(Ryou <i>et al.</i> , 2011)

Légende : Suivant les cas, les souris sont inoculées par les prions par voie intracérébrale (i.c.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.). Le traitement avec les molécules peut débuter soit avant l'inoculation par les prions, soit le jour même de l'inoculation ou bien encore post-inoculation prions (p.i.). Les délais obtenus, sont calculés en comparant la durée d'incubation de la maladie des souris traitées par rapport aux souris contrôles n'ayant pas reçu le traitement. Les souris Tg7 sont des souris transgéniques construites sur fond *Prnp*^{0/0} surexprimant la PrPc de hamster. Les souris Tga20 sont des souris transgéniques construites sur fond *Prnp*^{0/0} surexprimant la PrPc de souris. s.c. : sous-cutané. i.v. intra-veineux.

(Source : d'après Toupet, 2009)

B- Molécules ciblant l'internalisation de la PrP

Pour inhiber l'internalisation de la PrP, certaines molécules agissent en altérant les propriétés de la membrane plasmique au niveau de sites privilégiés appelés rafts lipidiques, ou en bloquant la liaison de la PrP à son récepteur au niveau de la surface cellulaire. Au contraire, d'autres molécules vont stimuler l'endocytose de la PrPc limitant ainsi la quantité de protéine prion à la surface cellulaire disponible pour sa conversion en protéine prion pathologique.

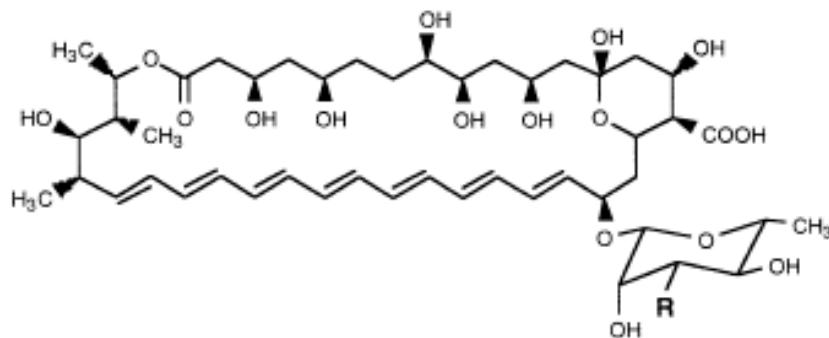
1- Inhibition de l'internalisation par altération des propriétés des rafts lipidiques

Les rafts lipidiques sont considérés comme des sites privilégiés de la conversion de la PrPc en PrPres (Kaneko *et al.*, 1997a, Taraboulos *et al.*, 1995). Les molécules agissant sur les rafts lipidiques sont les suivantes :

- L'amphotéricine B (AmB) et son dérivé MS-8209 (Demaimay *et al.*, 1994, Demaimay *et al.*, 1997, Adjou *et al.*, 1997, Adjou *et al.*, 1999, Mange *et al.*, 2000)
- La filipine (Marella *et al.*, 2002)
- La simvastatine (Kempster *et al.*, 2007)
- Les inhibiteurs de la déhydrocholestérol réductase (Hagiwara *et al.*, 2007)
- Les inhibiteurs de la production de cholestérol (Taraboulos *et al.*, 1995, Bate *et al.*, 2004)

L'amphotéricine B est un antibiotique polyénique découvert dans les années 50 (Figure 29). Il est utilisé en médecine pour le traitement des infections fongiques systémiques (Adjou *et al.*, 1997). Son dérivé, nommé MS-8209, est plus soluble et moins toxique que l'AmB (qui peut notamment induire des réactions allergiques chez l'Homme) (Demaimay *et al.*, 1994, Adjou *et al.*, 1999). Ces molécules interagissent avec le cholestérol présent dans la membrane plasmique, et modifient ainsi les propriétés chimiques et physiques des rafts lipidiques (Demaimay *et al.*, 1994, Adjou *et al.*, 1999).

Figure 29: Structure chimique de l'amphotéricine B



La filipine est un composé de la famille de l'AmB qui agit en libérant les protéines ancrées par une ancre GPI à la membrane plasmique (dont la PrP) dans le milieu extracellulaire (Marella *et al.*, 2002).

Les inhibiteurs de la déhydrocholestérol réductase agissent en modifiant la composition en cholestérol des rafts lipidiques et perturbent le transport intracellulaire de la PrP.

2- Inhibition de l'internalisation par blocage de la liaison de la PrP à son récepteur

Le récepteur à la laminine LRP/LR est un récepteur membranaire à la PrPc faisant l'intermédiaire entre la clathrine et la PrPc, permettant l'internalisation des protéines prion (Gauczynski *et al.*, 2001, Gauczynski *et al.*, 2006).

Les molécules ciblant ce récepteur sont les mimétiques des héparanes (HM) : HM2602, HM5004 et CR36 (Adjou *et al.*, 2003, Schonberger *et al.*, 2003, Larramendy-Gozalo *et al.*, 2007). Ce sont des molécules qui miment la structure des héparanes sulfates. Les héparanes sulfates jouent un rôle important dans l'endocytose de la PrP : ils agissent comme des co-récepteurs pour la liaison de la PrP à son récepteur LRP/LR (Hundt *et al.*, 2001). Ainsi les mimétiques des héparanes bloquent la liaison de la PrP à son récepteur LRP/LR par compétition avec les héparanes sulfates naturels.

3- Stimulation de l'endocytose de la PrP à l'intérieur de la cellule

Certaines molécules vont, contrairement aux précédentes, stimuler l'endocytose de la PrPc et ainsi limiter sa quantité à la surface cellulaire et disponible pour sa conversion en PrPres. Ces molécules sont le pentosan polysulfate (PPS), un xylose sulfaté aux propriétés anti-coagulantes et anti-inflammatoires, et le dextran sulfate (DS500), un polymère de glucose (Shyng *et al.*, 1995, Doh-ura *et al.*, 2004).

En culture cellulaire, ces deux composés entraînent une diminution importante du taux de PrPres (Caughey et Raymond, 1993, Adjou *et al.*, 2003).

4- Molécules, testées *in vivo*, ciblant l'internalisation de la PrP

Les essais *in vivo* des molécules ciblant l'internalisation de la PrP sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).

Il faut noter les résultats intéressants de deux composés : le MS8209 et le PPS. Le MS8209 a permis d'augmenter le temps de survie de souris infectées par l'agent de la tremblante ou par l'agent de l'ESB (Adjou *et al.*, 1995, Adjou *et al.*, 1996), et chez le hamster avec un délai allant jusqu'à 100% (Adjou *et al.*, 1999). De plus, cette molécule s'est révélée efficace même lorsqu'elle est administrée à un stade tardif de la maladie (Demaimay *et al.*, 1997).

Le PPS permet également d'obtenir des délais intéressants même lorsque le traitement est administré au stade tardif de la maladie. Cependant, le traitement nécessite l'implantation d'une canule au niveau des ventricules du cerveau, et des effets secondaires ont été rapportés chez l'animal, notamment des hémorragies cérébrales pouvant entraîner la mort du malade (Doh-ura *et al.*, 2004).

Tableau 6: Molécules, testées *in vivo*, ciblant l'internalisation de la PrP

Molécule	Modèle animal	Prions	Inoculation prions	Dose par semaine et par animal	Début traitement	Fin traitement	Délai (%)	Référence
AmB	Hamster Syrien	263K	i.c.	6 x 1 mg/kg 6 x 2.5 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	46 66	(Adjou <i>et al.</i> , 1999)
	Souris C57BL/6	C506M3		6 x 2.5 mg/kg	Stade tardif 80 jours p.i. 110 jours p.i. 140 jours p.i.	signes cliniques	24 14 6	(Demaimay <i>et al.</i> , 1997)
MS-8209	Hamster Syrien	263K	i.c.	6 x 2.5 mg/kg 6 x 10 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	75 100	(Adjou <i>et al.</i> , 1999)
	Souris C57BL/6	C506M3		6 x 25 mg/kg	Stade tardif 80 jours p.i. 110 jours p.i. 140 jours p.i.		40 20 9	(Demaimay <i>et al.</i> , 1997)
Simvastatine	Souris C57BL/6	Me7	i.c.	7 x 1 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	18.3	(Kempster <i>et al.</i> , 2007)
					Changements comportement		2.2	
PPS	Souris Tg7	263K	i.c.	460 µg/kg	10 jours p.i.	4 semaines	141	(Doh-ura <i>et al.</i> , 2004)
					35 jours p.i. (stade tardif)		71	
DS500	Hamster Syrien	263K	i.p.	1 x 40 mg/kg	2h p.i.	1 seule injection	21.7	(Ladogana <i>et al.</i> , 1992)
			i.c.		1 semaine p.i.		8.9	
HM2602	Hamster Syrien	263K	i.p.	1 x 25 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	14	(Adjou <i>et al.</i> , 2003)
HM5004	Hamster Syrien	263K	i.p.	1 x 25 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	----	(Adjou <i>et al.</i> , 2003)
CR36	Souris C57BL/6	BSE	i.p.	2 x 50 mg/kg	Inoculation prions	35 jours	10	(Larramendy-Gozalo <i>et al.</i> , 2007)

Légende : Suivant les cas, les souris sont inoculées par les prions par voie intracérébrale (i.c.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.). Le traitement avec les molécules peut débuter soit avant l'inoculation par les prions, soit le jour même de l'inoculation ou bien encore post-inoculation prions (p.i.). Les délais obtenus, sont calculés en comparant la durée d'incubation de la maladie des souris traitées par rapport aux souris contrôles n'ayant pas reçu le traitement. Les souris Tg7 sont des souris transgéniques construites sur fond *Prnp*^{0/0} surexprimant la PrP^C de hamster.

(Source : Toupet, 2009)

C- Molécules ciblant l'accumulation ou la dégradation de la PrP

Un autre mécanisme d'action possible pour les molécules à visée thérapeutique est d'agir sur l'accumulation et/ou la dégradation de la PrP. Pour ce faire, les molécules vont soit empêcher la polymérisation des protéines PrPres, soit activer la dégradation de la PrPres.

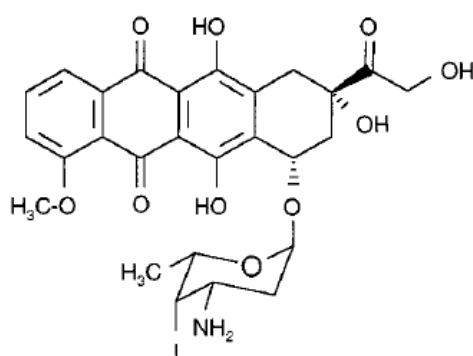
1- Inhibition de l'accumulation de la PrPres et/ou activation de sa dégradation

Certaines molécules sont capables de se lier aux agrégats de PrPres. Cette liaison permet d'inhiber l'agrégation d'autres molécules de PrPres et active ainsi leur dégradation. Ces molécules sont :

- L'anthracycline 4'-iodo-4'-deoxy-doxorubicine également nommée iododoxorubicine (IDX) (Gianni *et al.*, 1995, Merlini *et al.*, 1995, Tagliavini *et al.*, 1997)
- Le rouge Congo (Caspi *et al.*, 1998, Caughey *et al.*, 1994, Caughey et Race, 1992)
- Certains composés amyloïdophiles : Cpd-B (Kawasaki *et al.*, 2007)
- Les tétracyclines (De Luigi *et al.*, 2008, Forloni *et al.*, 2002)
- Les dendrimères phosphatés : pd-G3, pd-G4 et pd-G5 (Solassol *et al.*, 2004)
- Les polyamines branchées : DOSPA, PAMAM, PPI (Supattapone *et al.*, 1999, Supattapone *et al.*, 2001, Winklhofer et Tatzelt, 2000)
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase : STI571 (Ertmer *et al.*, 2004)
- Les « β -sheet breaker peptides » : iPrP13 (Soto *et al.*, 2000)

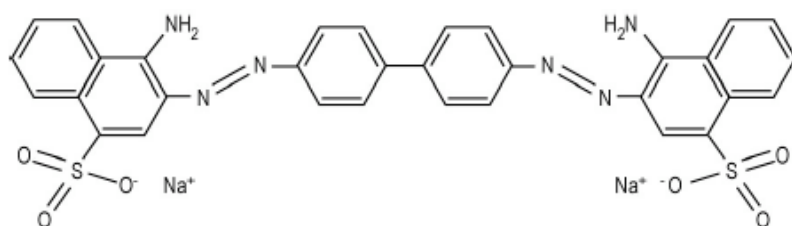
L'IDX (Figure 30) a la propriété de se lier fortement aux fibrilles amyloïdes, permettant leur résorption partielle (Gianni *et al.*, 1995, Merlini *et al.*, 1995, Tagliavini *et al.*, 1997). Les composés amyloïdophiles ont les mêmes propriétés que l'IDX, en particulier le composé B (Cpd-B) (Kawasaki *et al.*, 2007).

Figure 30: Structure chimique de l'iododoxorubicine



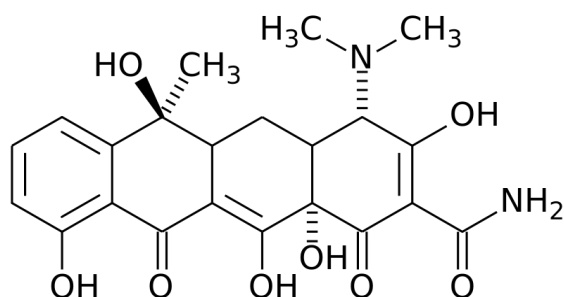
Le rouge Congo (Figure 31) est un colorant utilisé couramment en histopathologie pour marquer les dépôts des protéines amyloïdes. Cette propriété bien connue a conduit les chercheurs à tester cette molécule pour le traitement des ESST. Le rouge Congo se lie aux agrégats de PrPres et ainsi ralentit le processus d'amyloïdogénèse (Caspi *et al.*, 1998).

Figure 31: Structure chimique du rouge Congo



Les tétracyclines (Figure 32) sont des antibiotiques ayant la capacité d'interagir avec les agrégats de PrPres, les rendant ainsi sensibles à la dégradation par les protéases (Forloni *et al.*, 2002, De Luigi *et al.*, 2008).

Figure 32: Structure chimique des tétracyclines



De la même manière que les tétracyclines, les dendrimères phosphatés se lient aux agrégats de PrPres, activant leur dégradation (Solassol *et al.*, 2004).

Les polyamines branchés et les inhibiteurs de la tyrosine kinase se lient directement à la PrPres et stimulent sa protéolyse au niveau des lysosomes (Supattapone *et al.*, 2001, Ertmer *et al.*, 2004).

Enfin, le composé iPrP13 appartenant à la famille des « β -sheet breaker peptides » présente une homologie de séquence peptidique avec la PrPc mais avec un taux plus élevé en prolines. La présence de proline dans une séquence d'acides aminés empêche la formation de feuilletts β dans ce peptide. L'iPrP13 peut interagir avec la PrPres et augmenter ainsi sa sensibilité aux protéases (Soto *et al.*, 2000).

2- Autres mécanismes d'action possibles agissant sur l'accumulation et la dégradation de la PrP

Les molécules suivantes agissent sur l'accumulation et la dégradation de la PrPres par différents mécanismes :

- Les CpG oligodéoxynucléotides (Sethi *et al.*, 2002)
- La suramine (Gilch *et al.*, 2001, Nunziante *et al.*, 2005)
- Les polyphénols du thé vert (Rambold *et al.*, 2008)
- Certains inhibiteurs de la γ -sécrétase : LY411575 (Spilman *et al.*, 2008)

Les polyphénols favorisent la conversion de PrPc en une protéine de structure tertiaire différente de la PrPres. Ces protéines prions de conformation différente sont

moins résistantes à la dégradation que la PrPres et sont donc protéolysées au niveau des lysosomes (Rambold *et al.*, 2008).

La suramine agit au niveau de l'appareil de Golgi en induisant un mauvais repliement de la PrPc. Ainsi, la PrPc ne peut pas être transportée vers la surface cellulaire pour y être convertie en PrPres et s'accumule sous forme d'agrégats de PrP insolubles et sensibles à la protéinase K (Gilch *et al.*, 2001, Nunziante *et al.*, 2005).

Le composé LY411575 appartient à la famille des inhibiteurs de la γ -sécrétase et agit en diminuant le transport axonal de la PrPres, réduisant ainsi sa diffusion et son accumulation dans le cerveau (Spilman *et al.*, 2008).

Les CpG oligodéoxynucléotides sont des séquences non méthylées de cytosine-guanosine de l'ADN. Ils facilitent l'élimination de la PrP par stimulation du système immunitaire (Sethi *et al.*, 2002).

3- Molécules, testées *in vivo*, ciblant l'accumulation et la dégradation de la PrP

Les molécules testées *in vivo* ciblant l'accumulation et la dégradation de la PrP sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Les essais avec l'IDX donnent un délai de survie des animaux traités par rapport aux témoins intéressants, mais nécessite une pré-incubation de l'IDX avec les prions rendant l'exploitation de cette molécule difficile en pratique pour un traitement (Tagliavini *et al.*, 1997).

De très bons délais sont obtenus au stade tardif de la maladie pour le Cpd-B (Kawasaki *et al.*, 2007).

Tableau 7: Molécules, testées *in vivo*, ciblant l'accumulation ou la dégradation de la PrP

Molécule	Modèle animal	Prions	Inoculation prions	Dose par semaine et par animal	Début traitement	Fin traitement	Délai (%)	Référence
IDX	Hamster Syrien	263K + IDX	i.c.	---	Inoculation prions		32	(Tagliavini <i>et al.</i> , 1997)
Rouge Congo	Hamster Syrien	263K	i.c.	1 x 10 mg/kg 2 x 5 mg/kg 6 x 12.5 mg/kg 6 x 25 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	10.6 10.3 23.5 24.8	(Ingrosso <i>et al.</i> , 1995)
Cpd-B	Tga20	RML	i.c.	7 x 300 mg/kg	Inoculation prions	signes cliniques	176	(Kawasaki <i>et al.</i> , 2007)
					35 jours p.i. 49 jours p.i. (stade tardif)		86 41	
Tétracycline Doxycycline Minocycline	Hamster Syrien	263K	i.m.	3 x 10 mg/kg	1h p.i.	40 jours	32 25 81	(De Luigi <i>et al.</i> , 2008)
Doxycycline Minocycline	Hamster Syrien	263K	i.c.	25 µg en i.c.v	60 jours p.i. (clinical onset)	1 seule injection	8 10	
Inhibiteur γ -sécrétase	Souris CD1	RML	i.c.	7 x 10 mg/kg	50 jours p.i.	signes cliniques	----	(Spilman <i>et al.</i> , 2008)
CpG oligodéoxynucléotides	Souris (modèle non précisé)	RML	i.p.	4 x 30 µl	Inoculation prions	4 jours	38	(Sethi <i>et al.</i> , 2002)

Légende : Suivant les cas, les souris sont inoculées par les prions par voie intracérébrale (i.c.), par voie intrapéritonéale (i.p.) ou par voie intramusculaire (i.m.). Le traitement avec les molécules peut débuter soit avant l'inoculation par les prions, soit le jour même de l'inoculation ou bien encore post-inoculation prions (p.i.). Le terme « clinical onset » désigne le moment où les premiers signes cliniques de la maladie apparaissent. Les délais obtenus, sont calculés en comparant la durée d'incubation de la maladie des souris traitées par rapport aux souris contrôles n'ayant pas reçu le traitement. Les souris Tga20 sont des souris transgéniques construites sur fond Prnp0/0 surexprimant la PrPC de souris.

(Source : Toupet, 2009)

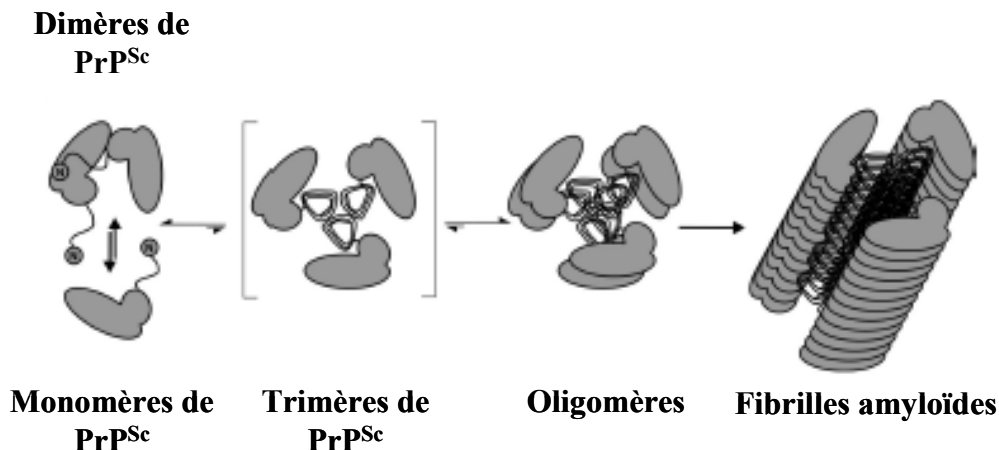
D- Autres molécules à visée thérapeutique

Les dernières molécules présentées ont divers mécanismes d'action, parfois encore méconnus, mais ont été testées pour leur potentiel thérapeutique vis-à-vis des maladies à prions:

- L'héparine (Gabizon *et al.*, 1993)
- Des inhibiteurs de la cystéine protéase : E-64d, leupeptine (Doh-Ura *et al.*, 2000)
- Les cannabinoïdes : cannabidiol (Dirikoc *et al.*, 2007)
- Des dérivés pyrazolone (Kimata *et al.*, 2007)
- Des agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques : guanabenz (Tribouillard-Tanvier *et al.*, 2008)
- La curcumine et la mémantine (Riemer *et al.*, 2008)
- Les composés thiényl pyrimidiques et thyénil azine : P30 et MR100 (Toupet, 2009)

Les composés P30 et MR100 vont cibler les formes oligomériques de la protéine prion. En effet, les fibrilles amyloïdes (Figure 33) ont longtemps été considérées comme infectieuses et représentaient alors des cibles de choix pour la découverte de nouvelles molécules anti-prions (exemple du rouge Congo) (Caughey & Race, 1992). Depuis peu, un nouveau concept émerge et propose que les fibrilles amyloïdes auraient au contraire un rôle protecteur, de part leur capacité à piéger les formes oligomériques de petites tailles décrites, elles, comme les unités les plus infectieuses du cycle de réplication des prions (Silveira *et al.*, 2005, Simoneau *et al.*, 2007, Stohr *et al.*, 2008).

Figure 33: Modèle de formation des fibrilles amyloïdes



(Source : d'après Stöhr *et al.*, 2008)

Les essais *in vivo* des molécules P30 et MR100 ont montré que lorsque ces molécules sont incubées en présence de protéine prion l'infectiosité de l'inoculum diminue. En revanche, l'injection intra-cérébrale de P30 après l'inoculation de la protéine prion ne modifie pas les délais de survie des animaux traités par rapport aux témoins (Tableau 8). Ainsi ces composés ont la capacité de piéger les formes prémyloïdes de la protéine prion afin d'en diminuer l'infectiosité.

Enfin, le cannabidiol, le guanabenz, la curamine et la mémantine ont été testés *in vivo* (Tableau 8). Les délais par rapport aux animaux témoins infectés non traités sont relativement faibles, sauf pour le guanabenz où un délai d'environ 19% est obtenu mais lorsque le traitement est administré dès le lendemain de l'inoculation (Tableau 8).

Tableau 8: Autres molécules à visée thérapeutique testées *in vivo*

Molécule	Modèle animal	Prions	Inoculation prions	Dose par semaine et par animal	Début traitement	Fin traitement	Délai (%)	Référence
Cannabidiol	Tga20	139A	i.p.	3 x 60 mg/kg	Inoculation prions	Signes cliniques	6.7	(Dirikoc <i>et al.</i> , 2007)
					30 jours p.i. (stade tardif)		0	
Guanabenz	Tg338	127S	i.p.	2 x 20 mg/kg	1 jour p.i.	Signes cliniques	6.3	(Tribouillard-Tanvier <i>et al.</i> , 2008)
				3 x 4 mg/kg			18.9	
Curcumine	C57Bl/6	139A	i.c.	50 mg/kg	100 jours p.i.	Signes cliniques	6.1	(Riemer <i>et al.</i> , 2008)
Mémantine				30 mg/kg			8.3	
P30	C57Bl/6	Me7	i.c.	40µg	75 jours p.i.		0	(Toupet, 2009)

Légende : Suivant les cas, les souris sont inoculées par les prions par voie intracérébrale (i.c.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.). Le traitement avec les molécules peut débuter soit le jour même de l'inoculation soit après l'inoculation du prion (p.i.). Les délais obtenus, sont calculés en comparant la durée d'incubation de la maladie des souris traitées par rapport aux souris contrôles n'ayant pas reçu le traitement. Les souris Tga20 sont des souris transgéniques construites sur fond *Prnp*^{0/0} surexprimant la PrP^C de souris. Les souris Tg338 sont des souris transgéniques construites sur fond *Prnp*^{0/0} surexprimant la PrP^C ovin

(Source : d'après Toupet, 2009)

MCours.com