

Nouvelle molécule triple action : une piste pour le traitement de la maladie d'Alzheimer?

Patricia MELNYK, Nicolas SERGEANT

Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 – JPArc – Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert Neurosciences et Cancer, Lille, France

Parmi les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente chez les adultes âgés de plus de 65 ans et elle est rencontrée dans 60 à 80% des cas. On estime à 35,6 millions le nombre de patients dans le monde. Malgré tous les efforts de recherche et le nombre croissant des essais thérapeutiques, les traitements actuels demeurent symptomatiques et les bénéfiques thérapeutiques sont relativement modestes. La MA est une démence lente et progressive qui combine deux mécanismes physiopathologiques : la pathologie amyloïde et la tauopathie. La première résulte de l'agrégation extraneuronale de peptides A β , issus de la dégradation de la protéine APP, conduisant à la formation des plaques amyloïdes. La seconde provient de l'hyperphosphorylation de la protéine tau qui s'agrège et s'accumule à l'intérieur des neurones (dégénérescence neurofibrillaire). La MA est aussi caractérisée par un déficit en acétylcholine, l'un des neurotransmetteur clé de la mémoire. La plupart des efforts thérapeutiques se sont focalisés sur l'une ou l'autre des deux pathologies avec l'espoir d'un retentissement indirect de l'effet d'une molécule sur l'un et l'autre des mécanismes. Cependant, les médicaments actuellement disponibles n'ont pas d'effet avéré sur les mécanismes et aucun traitement préventif ni curatif de la MA n'est disponible pour l'heure. Idéalement, des composés multicibles qui modifieraient simultanément le métabolisme de l'APP et l'hyperphosphorylation de Tau présenteraient un double intérêt pour soigner la MA¹. Ces dernières années, notre équipe, en collaboration avec celle des Drs Nicolas Sergeant et Luc Buée, a breveté plusieurs familles de molécules présentant certaines de ces propriétés. L'un de ces composés, AZP2006, est prêt pour la phase clinique II, gérée par AlzProtect, une start-up issue de nos laboratoires^{2,3}. Nous avons récemment couplé la structure active de l'AZP2006 à un inhibiteur de l'acétylcholine estérase et obtenu une molécule triple-action prometteuse. Les principaux résultats de ce composé seront présentés^{4,5}.

Références :

1. Mangialasche F, *et al.* Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 9, 702-716, 2010
2. Melnyk P, Sergeant N, Buée L, Delacourte A. Use of 1,4-bis(3-aminopropyl) piperazine derivatives in therapy. WO 2006 051489.
3. Melnyk P, *et al.* Chloroquine and chloroquine related compounds as a model for the design of anti-Alzheimer compounds. *ACS Chem. Neurosci.* 6, 559-569, 2015.
4. Melnyk P, LeFur N, Gay M, Sergeant N, Buée L. Novel 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine derivative and its use. EP 15305384.8.
5. Sergeant N, *et al.* New piperazine multi-action drugs prevent neurofibrillary degeneration and amyloid deposition, and preserve memory in animal models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2019, in press.

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, Molécule multifonctionnelle, Acétylcholineestérase.