

Pseudo-catalytic bioscavengers of organophosphorous neurotoxic agents

PseudoScav

anr[©]
agence nationale
de la recherche

Appel : AAPG

Année : 2019

Instrument : PRC

Contact :
ludovic.jean1@parisdescartes.fr

COORDINATEUR : Ludovic Jean

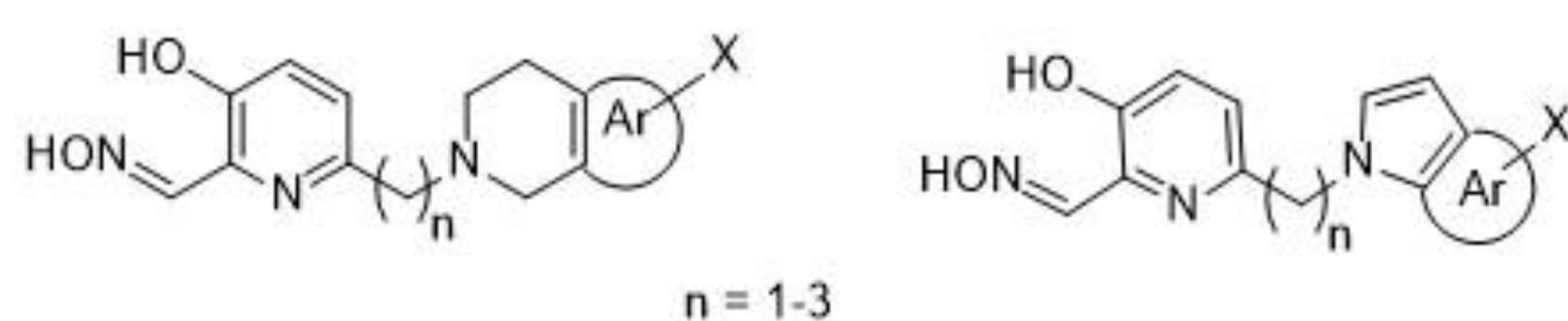
PARTENAIRES : Rachid Baati; José
Dias, Martin Weik

Résumé (3 lignes max) :

Ce projet vise à développer des bioépurateurs pseudo-catalytiques comme solution innovante de protection contre les intoxications avec des neurotoxiques organophosphorés (NOPs), par co-administration de butyrylcholinestérase (BChE), enzyme étudiée comme bioépurateur capable de neutraliser tous les NOPs, et d'un réactivateur hautement spécifique de BChE.

CONTEXTE ET OBJECTIFS

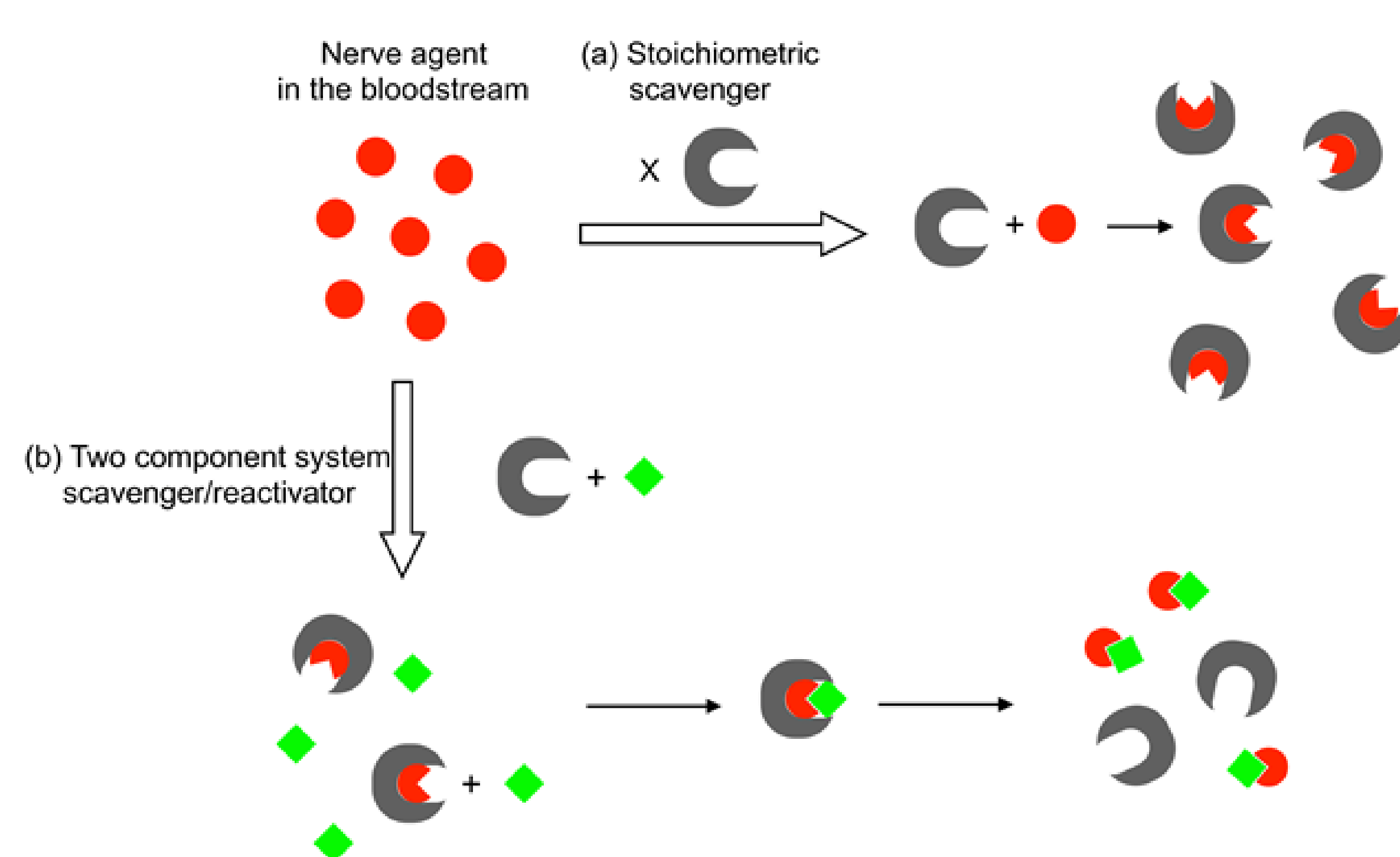
Les intoxications par les composés neurotoxiques organophosphorés (NOPs) demeurent actuellement une menace pour les forces armées mais également pour les civils lors d'attentats. Une solution innovante de protection contre les NOPs consisterait en une injection exogène de butyrylcholinestérase (BChE) capable de neutraliser les NOPs. Cependant, ce bioépurateur stœchiométrique nécessite l'administration d'une grande quantité (200 mg/personne) afin d'assurer une bonne protection. Ce qui engendre des coûts prohibitifs limitant son développement comme traitement thérapeutique à grande échelle. L'hypothèse de ce travail est de co-administrer un réactivateur de BChE afin de régénérer ce bioépurateur *in vivo* et de diminuer ainsi la dose à administrer. Actuellement, la grande majorité des réactivateurs sont développés pour l'acétylcholinestérase (AChE) – cible principale des NOPs – et ne sont pas efficaces pour réactiver la BChE. L'objectif de ce projet est donc de développer des réactivateurs de BChE pour valider l'efficacité de cette nouvelle approche thérapeutique basée sur la co-injection d'un bioépurateur, la butyrylcholinestérase (BChE), et d'un réactivateur spécifique de ce bioépurateur.



Structures générales proposées pour les réactivateurs de BChE

MÉTHODOLOGIE

Ce projet interdisciplinaire s'appuiera sur un consortium solide, ayant déjà travaillé ensemble sur de nombreux projets, et sera composé de deux équipes de chimistes (L. Jean et R. Baati), d'une équipe d'enzymologistes (J. Dias) et d'une équipe de biologie structurale (M. Weik).



Stratégies de protection utilisant un bioépurateur. a) Administration de grandes quantités de bioépurateur stœchiométrique exogènes (gris). b) Co-administration d'un bioépurateur sous-stœchiométrique (gris) avec un réactivateur spécifique (vert). L'approche proposée dans ce projet correspond au schéma b).

En se basant sur des études *in silico* (docking, toxicité aigue, passage de la barrière hématoencéphalique), les structures des réactivateurs sélectionnés seront proposées aux chimistes qui étudieront leur synthèses.

Les composés préparés feront l'objet d'une étude *in vitro* afin de valider leur efficacité à réactiver la BChE préalablement inhibée par différents NOPs. Les molécules les plus prometteuses seront ensuite étudiée *in vivo*. Afin d'étudier les interactions cible-ligand, la résolution de structures 3D de complexes BChE-réactivateurs par diffractions des rayons X seront également réalisées.

RÉSULTATS

A mi-parcours, les premiers résultats obtenus sont très encourageants. Plusieurs séries de composés ont déjà été synthétisées et testées *in vitro*. Certaines molécules présentent d'excellentes capacités à réactiver la BChE et ont donc été sélectionnées pour les tests *in vivo* qui seront réalisés prochainement.

Au vu des résultats extrêmement prometteurs, un brevet protégeant les structures des réactivateurs a été déposé et un second est en cours de rédaction.