

Plusieurs stratégies cherchent à bannir les agrégats d' α -synucléine

(extrait de l'article)

L'emrusolmin, un oligomère de synucléine, alias "anle138b", passe à la phase 2.

Pour les synucléinopathies, qui comprennent la maladie de Parkinson, l'atrophie multi-systématisée et la maladie à corps de Lewy, les scientifiques n'ont actuellement aucun moyen de ralentir la progression sous-jacente de la maladie. De nombreux groupes sont à la recherche de moyens de prévenir ou d'éliminer les agrégats d' α -synucléine. Lors de la réunion AD/PD ¹de cette année, qui s'est tenue du 5 au 9 mars 2024 à Lisbonne, au Portugal, les intervenants ont présenté diverses approches qui en sont à leurs premiers stades d'essai ou qui sont en voie de l'être.

Arrêter la propagation en bloquant l'absorption

Les approches d'immunothérapie contre l' α -synucléine sont confrontées à un défi : contrairement à la maladie d'Alzheimer, où les plaques sont extracellulaires, des dépôts d' α -synucléine se forment à l'intérieur des cellules. Les anticorps sont de grosses molécules qui ne traversent pas facilement la membrane plasmique et ne peuvent donc pas atteindre les agrégats. **Une solution consiste à cibler la propagation de l' α -synucléine plutôt que la protéine elle-même.**

Emrusolmin, alias anle138b, l'inhibiteur d'agrégation qui se dirige vers la phase 2

Johannes Levin de l'Université Ludwig Maximilian de Munich, a présenté les dernières informations sur le médicament anti-oligomère anle138b, désormais rebaptisé **emrusolmin**. Dans des études antérieures sur des modèles de la maladie de Parkinson, cette petite molécule pénétrait bien dans le cerveau, se liait à l' α -synucléine et brisait les agrégats en modifiant la forme de la protéine (actualités de la conférence d'avril 2011 ; actualités de la conférence de mars 2015).

Armin Giese de Ludwig Maximilian, qui a été le premier à identifier l'emrusolmine, a cofondé la société pharmaceutique **MODAG GmbH** pour tester le composé. La société a terminé les études de phase 1 chez des volontaires sains et des patients atteints de MP. L'emrusolmine avait une demi-vie de 12 heures, compatible avec une administration une fois par jour, et atteignait des taux plasmatiques supérieurs à ceux qui se sont révélés efficaces dans les modèles murins. Des doses allant jusqu'à 300 mg ont été bien tolérées (Levin et al., 2022).

Levin a déclaré que la société testerait ensuite le médicament dans l'AMS. Les souris PLP-haSyn modélisent l'AMS en pilotant l'expression de l' α -synucléine dans les oligodendrocytes (Kahle et al., 2002). Lorsqu'elles ont été nourries avec de l'emrusolmine entre l'âge de deux et six mois, ces souris ont conservé leurs neurones dopaminergiques, ont développé

¹ AD/PD est une conférence internationale sur les maladies neuro-évolutives : <https://adpd.kenes.com/>

peu de microgliose et pouvaient s'équilibrer sur un faisceau rétrécissant ainsi que sur les types sauvages (Heras-Garvin et al., 2019).

Un essai de phase 2 baptisé Topas-MSA recrutera 160 personnes aux premiers stades de la maladie, lorsqu'elles sont encore capables de marcher au moins 30 pieds sans aide. Les participants prendront 300 mg d'emrusolmine ou un placebo une fois par jour pendant 48 semaines. Le principal résultat sera la partie 1 de l'échelle d'évaluation unifiée MSA modifiée. **L'essai aura lieu aux États-Unis, en France, en Italie, en Allemagne, en Espagne, en Israël et au Japon, et débutera à la fin de cette année, a déclaré Levin. Madolyn Bowman Rogers**

<https://www.alzforum.org/therapeutics/emrusolmin>

2024-02-29

Aperçu thérapeutique

Nom : Emrusolmin

Synonymes : Anle138b, TEV-56286

Nom chimique : 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(3-bromophényl)-1H-pyrazole

Type de thérapie : petite molécule (chronologie)

Type de cible : Tau (chronologie), alpha-synucléine, autre (chronologie)

Condition(s) : Maladie de Parkinson

Statut FDA des États-Unis : Maladie de Parkinson (Phase 1/2)

Entreprise : MODAG GmbH, Teva

Arrière-plan

Anle138b est un inhibiteur général oral de l'agrégation des protéines, pénétrant dans le cerveau. Il a été identifié lors d'un criblage à haut débit d'inhibiteurs à petites molécules de l'oligomérisation de l' α -synucléine et des protéines prions. Le composé est en cours de développement pour le traitement de la synucléinopathie, atrophie multisystémique (AMS) à évolution rapide et de la maladie de Parkinson (MP). Elle pourrait potentiellement être appliquée à d'autres synucléinopathies, comme la maladie à corps de Lewy (DLB).

Il a été démontré que ce composé diphénylpyrazole supprime la formation d'oligomères in vitro et in vivo. Il a inhibé l'accumulation de protéines pathogènes et la neurodégénérescence, et amélioré la survie dans des modèles murins d' α -synucléine et de maladie à prions (actualités de la conférence d'avril 2011 ; Wagner et al., 2013 ; Vallabh et al., 2023). Des études structurelles ont révélé que la liaison de l'anle138b aux fibrilles de l' α -synucléine implique des interactions polaires stables à l'intérieur de la cavité des fibrilles tubulaires et a placé le fragment pyrazole central de la petite molécule près du squelette protéique de l' α -synucléine (Antonschmidt et al., 2022 ; Dervišođlu et al., 2023).

Dans des modèles murins transgéniques d' α -synucléine atteints de MP, l'administration d'anle138b a réduit les dépôts de protéines dans le cerveau et amélioré la fonction et le mouvement des neurones dopaminergiques, même lorsque le traitement a commencé après l'apparition des symptômes (Wegrzynowicz et al., 2019 ; nouvelles de la conférence de mars 2015 ; Levin et al., 2014).

Dans un modèle murin d'AMS créé par surexpression de l' α -synucléine humaine dans des oligodendrocytes, anle138b a réduit les oligomères de l' α -synucléine, préservé les neurones dopaminergiques et amélioré la marche par rapport aux témoins non traités (Heras-Garvin et al., 2019). Dans un modèle imitant une AMS plus grave, anle138b a légèrement amélioré la motricité, mais n'a pas modifié de manière significative la neurodégénérescence ou l'accumulation d' α -synucléine dans la glie chez des souris exprimant l' α -synucléine et exposées à une toxine mitochondriale (Fellner et al., 2016).

Anle138b s'est également révélé efficace dans des modèles murins de pathologie tau, où le traitement de jeunes souris a diminué la perte de neurones, augmenté la survie et amélioré la cognition (actualités de la conférence d'août 2014 ; Wagner et al., 2015). Même chez les souris tau plus âgées présentant une pathologie établie, le composé a pu réduire les dépôts de tau et inverser le déclin métabolique (Brendel et al., 2019). Il a également inhibé l'agrégation de tau dans les modèles de culture cellulaire (Dominguez-Mejide et al., 2020). Des analyses bioinformatiques ont proposé des mécanismes d'action testables pour anle138b (Kondratyev et al., 2022 ; Hosseini-Gerami et al., 2023).

Dans le modèle murin APP/PS1 Δ 9 de pathologie A β , anle138b a restauré la plasticité synaptique et la mémoire de l'hippocampe (Martinez Hernandez et al., 2018). Une étude comparant anle138b à l'immunothérapie expérimentale à l' α -synucléine Affitope PD03 a rapporté que les deux ont amélioré les résultats liés à la MP, tels que les niveaux d'oligomères α -syn, l'activation microgliale, la neurodégénérescence de la substance noire et la démarche (Lemos et al., 2020). Un traceur TEP basé sur anle138b est en cours de développement ([Kuebler et al., 2020](#); [Orlovskaya et al., 2023](#)).

Résultats

En décembre 2019, MODAG a lancé une étude de phase 1, la première chez l'homme, sur l'innocuité, la tolérabilité et les taux sanguins d'anle138b administré par voie orale chez des adultes en bonne santé. Organisé à Nottingham, au Royaume-Uni, l'essai a recruté 68 volontaires, qui ont reçu des doses uniques croissantes de 50 mg et plus, ou plusieurs doses croissantes pendant sept jours, ou un placebo correspondant. Les principaux critères de jugement étaient les événements indésirables, les modifications des mesures cliniques de laboratoire, l'électrocardiogramme, les signes vitaux et l'examen physique. Les critères de jugement secondaires étaient les concentrations sanguines du médicament. Un troisième groupe d'étude facultatif a mesuré l'effet des aliments sur la pharmacocinétique. L'essai s'est terminé en août 2020. Selon un communiqué de presse de la société, des doses allant jusqu'à 300 mg par jour n'ont produit aucun effet secondaire. La demi-vie du médicament était de 12 heures et les taux plasmatiques dépassaient largement ceux requis pour l'efficacité dans les modèles animaux. L'absorption n'a pas été affectée par la nourriture. Les résultats ont été publiés après examen par les pairs (Levin et al., 2022).

En décembre 2020, la société a lancé une étude de phase 1b auprès de 48 personnes atteintes de la maladie de Parkinson, également à Nottingham. L'essai a évalué l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses quotidiennes de 150 mg et plus pendant sept jours. Les autres critères d'évaluation comprenaient les taux de médicaments dans le LCR et les modifications de la fonction motrice. L'étude britannique a été financée par la Fondation Michael J. Fox. Elle s'est terminée en décembre 2022 après avoir inscrit 70 participants. Aucun résultat n'a été publié.

En octobre 2021, MODAG et TEVA Pharmaceuticals ont annoncé leur collaboration pour développer l'anle138b pour la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée.

De septembre 2022 à février 2023, les sociétés ont mené une étude sur les interactions médicamenteuses avec les sondes CYP1A2 et CYP3A4, la caféine, le midazolam et la fluvoxamine.

Pour plus de détails sur les essais anle138b, voir clinicaltrials.gov.

Dernière mise à jour : 29 février 2024