



OFFICE OF SPONSORED RESEARCH



Les inhibiteurs de la biosynthèse des isoprénoïdes comme agents thérapeutiques potentiels

Vue d'ensemble

L'Université McGill veut impartir la licence relative à des composés novateurs caractérisés comme des inhibiteurs de **farnésyl-pyrophosphate synthase humaine** (hFPPS). La hFPPS est responsable de la biosynthèse du farnésyl-pyrophosphate (FPP), le premier point de ramification de la voie métabolique du mévalonate. La FPPS contrôle aussi les concentrations intracellulaires de nombreux métabolites isoprénoïdes et stéroïdiens en aval, y compris le géranyl-géranyl-pyrophosphate (GGPP), le squalène et le cholestérol. Le FPP et le GGPP sont essentiels à la modification post-traductionnelle (prénylation) des petites GTPases, une grande famille de protéines de signalisation qui sont importantes pour la survie des cellules. L'intervention de cette voie est une approche qui s'est révélée très utile sur le plan clinique. Mentionnons notamment les statines qui inhibent la réductase hydroxyméthylglutaryl-CoA et la biosynthèse du cholestérol, et les bisphosphonates contenant de l'azote (N-BP) indiqués pour l'ostéoporose et les métastases du cancer des os.

Applications

Les inhibiteurs de la hFPPS stimuleraient le système immunitaire par l'activation de cellules T $V\gamma 2V\delta 2$. Largement utilisés pour les troubles de la résorption osseuse, les bisphosphonates donnent des effets antitumoraux et antimicrobiens, plus précisément antiviraux et antibactériens à large spectre. Les effets antitumoraux des inhibiteurs de bisphosphonates de hFPPS (et/ou son enzyme liée hGGPPS) ont été invoqués dans une variété de cancers, notamment le mélanome et les cancers du côlon, de la prostate, du sein, des ovaires et du cerveau. Les bisphosphonates peuvent également servir à traiter les maladies infectieuses provoquées par des micro-organismes (comme *Staphylococcus aureus*) et des parasites protozoaires, tels que les groupes de *Leishmania*, *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* et d'autres, en inhibant l'enzyme FPPS analogue de ces organismes.

Avantages

- ❖ Composés hétérocycliques de faible poids moléculaire
- ❖ Conception de composé à base de structures
- ❖ Optimisation du composé principal en cours

Technologie

La farnésyl-pyrophosphate synthase humaine (hFPPS) catalyse la condensation séquentielle du diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP) en géranyl-pyrophosphate (GPP), puis en farnésyl-pyrophosphate (FPP) via la condensation successive de deux unités d'isopentényl-pyrophosphate (IPP). La prénylation post-traductionnelle avec FPP de résidus de cystéine conservés aux terminaux C de différentes protéines (ou à proximité) est essentielle à leur rôle biologique. On estime que plus de 2 % du protéome humain est farnésylé ou géranylgéranylé. La farnésylation des petites protéines Ras liant le GTP est nécessaire pour contrôler la prolifération, les propriétés envahissantes invasives et l'activité pro-angiogénique dans les cancers humains. Ces dernières années, le contrôle de hFPPS a montré des avantages potentiels pour la prise en charge du cancer.

Informations

Astrid Reimann, Ph.D., MBA
Astrid.reimann@mcgill.ca
Code de référence : 10114