Document generated on 08/04/2025 7:18 a.m.

M/S : médecine sciences

LMP-420, un nouvelle approche thérapeutique pour le paludisme cérébral ?
LMP-420, a new therapeutic approach for cerebral malaria ?

Samuel C. Wassmer, George J. Cianciolo, Valéry Combes and Georges E. Grau

Volume 22, Number 4, avril 2006

URI: https://id.erudit.org/iderudit/012798ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this document

Wassmer, S. C., Cianciolo, G. J., Combes, V. & Grau, G. E. (2006). LMP-420, un nouvelle approche thérapeutique pour le paludisme cérébral ? *M/S : médecine sciences*, *22*(4), 343–345.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

RÉFÉRENCES

1. Wessman M, Kaunisto M, Kallela M, Palotie A. The molecular genetics of migraine. *Ann Med* 2004 ; 36 : 462-73.
2. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G. *et al*. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 ; 366 : 371-7.
3. Jorgensen PL, Kansson KOH, Karlish SJD. Structure and mechanism of Na, K-ATPase : functional sites and their interactions. *Ann Rev Physiol* 2003 ; 65 : 817-49.
4. Kaplan JH. Biochemistry of Na, K-ATPase. *Ann Rev Biochem* 2002 ; 71 : 511-35.
5. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al*. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na^+/K^+ pump alpha 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 192-6.
6. Segall L, Scanzano R, Kaunisto MA, *et al*. Kinetic alterations due to a missense mutation in the Na, K-ATPase alpha2 subunit cause familial hemiplegic migraine type 2. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 43692-6.
7. Segall L, Mezzetti A, Scanzano R, *et al*. Alterations in the alpha2 isoform of Na, K-ATPase associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 11106-11.
8. Golovina VA, Song H, James PF, *et al*. Na^+ pump alpha 2-subunit expression modulates Ca^{2+} signaling. *Am J Physiol* 2003 ; 284 : C475-86.
9. Riant F, De Fusco M, Aridon P, *et al*. ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine. *Hum Mutat* 2005 ; 26 : 281.
10. Jewell EA, Lingrel JB. Comparison of the substrate dependence properties of the rat Na, K-ATPase alpha 1, alpha 2, and alpha 3 isoforms expressed in HeLa cells. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 16925-30.

NOUVELLE

LMP-420, un nouvelle approche thérapeutique pour le paludisme cérébral ?

Samuel C. Wassmer, George J. Cianciolo, Valéry Combes, Georges É. Grau

S.C. Wassmer : Malawi-Liverpool Wellcome Trust Clinical Research Programme, PO Box 30096, Chichiri, Bantyre 3, Malawi.
G.J. Cianciolo : Département de Pathologie, Duke University Medical Center, PO Box 3712, Durham, NC 27710, États-Unis.
V. Combes, G.É. Grau : Département of Pathologie, K25, Faculté de Médecine, Université de Sydney, Sydney NSW 2402, Australie.
ggrau@med.usyd.edu.au

> Le paludisme représente la première endémie parasitaire au monde. Elle cause près de 2,5 millions de décès par an, dont une grande majorité d'enfants en bas âge et de femmes enceintes. Le paludisme cérébral (PC) (ou neuropaludisme) est une forme grave de l'infection à *Plasmodium falciparum*, caractérisé par une accumulation plus importante d'hématies parasitées par *P. falciparum*, de leucocytes mononucléés et de plaquettes au niveau des microvaisseaux cérébraux, ainsi que par une activation endothéliale systémique et un nombre accru de microparticules (MP) endothéliales circulantes (pour revue, *voir* [1]).

De nombreuses études ont démontré le rôle clé de certaines cytokines pro-inflammatoires dans le développement du PC, comme le *tumor necrosis factor* (TNF) et plus récemment la lymphotoxine α (LT). Ces deux cytokines appartiennent à la même famille, et leur interaction avec le même récepteur, le TNFR2, conduit à l'activation de l'endothélium [2], caractérisée par une augmentation d'expression de molécules d'adhérence, mais aussi une libération de quantités accrues de MP.

Nous avons testé les propriétés anti-inflammatoires d'une nouvelle molécule nommée LMP-420 dans un modèle *in vitro* de lésion cérébrale développé dans notre laboratoire. La stimulation de cellules endothéliales cérébrales humaines par TNF ou LT conduit à une augmentation de l'expression des molécules ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) et VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), deux molécules dont l'expression est plus élevée à la surface de l'endothélium cérébral chez les patients décédés de PC comparativement aux témoins [3, 4]. Cependant, lorsque les cellules endothéliales sont stimulées en présence de LMP-420, une inhibition significative de cette augmentation d'expression est observée.

ICAM-1 et VCAM-1 étant des récepteurs utilisés par les hématies parasitées par *P. falciparum* lors de la cytoadhérence, nous avons étudié l'impact de cette inhibition sur l'adhérence des hématies parasitées à la surface de l'endothélium activé. En présence de TNF comme de LT, le nombre de parasites spécifiques à ICAM-1 qui cytoadhèrent à l'endothélium se trouve significativement augmenté, du fait de l'augmentation du nombre de récepteurs disponibles à la surface de la cellule endothéliale. En revanche, si le LMP-420 est ajouté en même temps que le TNF ou la LT, l'adhérence parasitaire due à ICAM-1 se trouve abrogée.

Une étude réalisée au Kenya par Newbold *et al.* a montré que l'adhérence des hématies parasitées à ICAM-1 était supérieure chez les enfants atteints de PC [5]. Une baisse de cette cytoadhérence par LMP-420 pourrait donc influencer favorablement l'évolution de la maladie chez les jeunes patients.

Enfin, nous avons testé les effets de LMP-420 sur l'augmentation de la vési-

culation endothéliale, qui se traduit par la production de MP. En effet, nous avons montré au cours d'une étude précédente que l'activation endothéliale par TNF et LT conduit à une libération significativement plus importante de MP par ces cellules *in vitro,* que celle observée au repos dans les conditions physiologiques. Il a été également démontré que cette vésiculation endothéliale accrue est nettement plus importante chez les patients décédés de PC que chez les témoins [6]. Dans notre modèle, lorsque les cellules endothéliales cérébrales humaines sont stimulées par TNF ou LT en présence de LMP-420, on observe dans les deux cas une inhibition hautement significative de la production de MP endothéliales, celles-ci retrouvant leur niveau de production observé dans les conditions physiologiques [7].

Nos résultats montrent que LMP-420, nouveau composé purinique de bas poids moléculaire possède une activité anti-inflammatoire capable d'inhiber l'activation endothéliale et l'augmentation d'expression d'ICAM-1, l'adhérence parasitaire spécifique à ce récepteur, et enfin la production de MP endothéliales, trois caractéristiques associées à la forme mortelle de PC pédiatrique [7]. Outre ses propriétés anti-inflammatoires, LMP-420 est capable d'inhiber jusqu'à 98 % de la production monocytaire de TNF, tant dans sa forme soluble que dans la forme membranaire. En admettant que ce composé soit actif et bien toléré *in vivo*, et surtout que la lésion ne soit pas irréversible lors de l'administration au patient, LMP-420 pourrait inhiber au moins deux étapes cruciales de la pathogénie du PC : la production excessive de TNF par les monocytes en réponse à l'infection parasitaire, et également l'effet de cette cytokine ainsi que de la LT sur l'endothélium *(Figure 1)*. Par ailleurs, de très récentes données font état d'une activité anti-agrégante de la molécule sur les plaquettes humaines. Comme le rôle des plaquettes dans les lésions cérébrales du PC a été démontré dans le modèle murin (résultats expérimentaux revus dans [2]), puis récemment confirmé chez l'homme au cours de plusieurs études, il est également envisageable qu'un traitement par LMP-420 puisse diminuer les dérèglements de l'hémostase et limiter l'accumulation plaquettaire intracérébrale associée à la forme mortelle de PC pédiatrique [8]. Enfin, outre son action inhibitrice dans la production de TNF par les monocytes, LMP-420 abroge également la sécrétion de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) par ces mêmes cellules, mais également la production de LT par les lymphocytes Th1. Si, contrairement à la LT, le rôle de MCP-1 n'a pas été associé aux lésions cérébrales du PC jusqu'à présent, il n'est pas exclu que le traitement par LMP-420 limite le recrutement et l'accumulation de leucocytes mononucléés observé au cours du PC murin [9] et humain [8], conduisant à une diminution potentiellement bénéfique de la réponse inflammatoire pathogénique.

Si les mécanismes d'action précis de LMP-420 restent encore à élucider, il semble que la molécule agit sur les voies de signalisation du facteur transcriptionnel NFκB, et plus particulièrement sur la sous-unité RelA (p65) *(Figure 2)* de l'hétérodimère. En effet, le traitement par LMP-420 de la lignée promonocytaire-monocytaire humaine s'est montré inefficace sur l'inhibition de production de TNF, avec une IC_{50} plus de 1 000 fois supérieure à celle observée sur les monocytes humains fraîchement purifiés. Une analyse ultérieure a montré

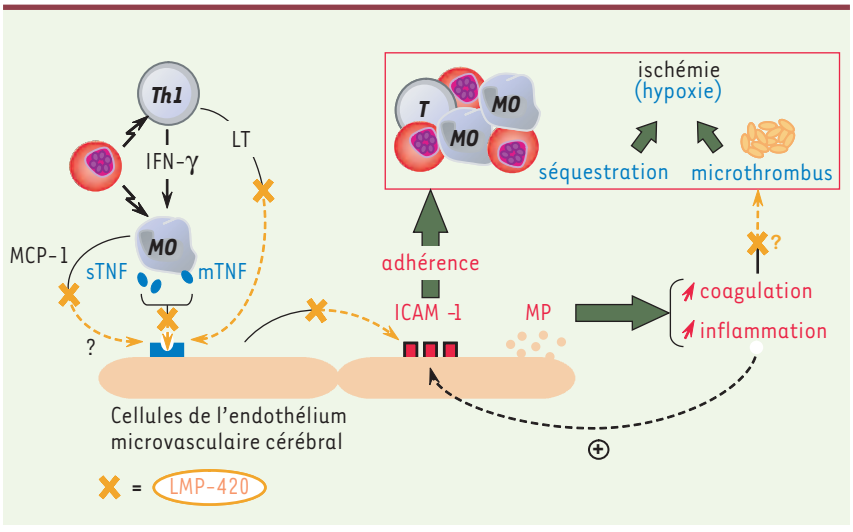

Figure 1. ***La réponse immune de l'hôte conduit, lors de l'infection à P. falciparum, à une expansion préférentielle de la population Th1.*** L'activation monocytaire qui en résulte directement (par contact avec le parasite) ou indirectement (par activation *via* l'IFN-γ libéré par les lymphocytes Th1) conduit à la surexpression de TNF membranaire et à la libération de TNF soluble circulant. De ces deux formes de la cytokine, la forme transmembranaire est la principale responsable de l'activation de l'endothélium microvasculaire cérébral *via* le TNFR2, tout comme la LT libérée par les lymphocytes T. L'activation systémique qui en résulte a pour effet la surexpression de molécules d'adhérence comme ICAM-1 à la surface cellulaire, augmentant les sites d'adhérence pour les hématies parasitées, les monocytes et les plaquettes à la surface endothéliale. En outre, cette activation conduit à une libération accrue de microparticules endothéliales, dont les propriétés procoagulantes et pro-inflammatoires peuvent alors respectivement jouer un rôle dans l'hypercoagulabilité décrite en cas de PC, mais aussi aggraver la réponse inflammatoire endothéliale. Un traitement par LMP-420 pourrait potentiellement : (1) inhiber la production de TNF et de LT par les cellules immunitaires de l'hôte dans les phases précoces de l'infection ; (2) abroger l'effet de ces cytokines pro-inflammatoires sur l'activation endothéliale ; et enfin (3) avoir un effet anticoagulant dans les phases plus tardives de la lésion microvasculaire cérébrale.

que cette lignée promonocytaire était dépourvue de la sous-unité p65 à l'état basal, ce qui pourrait expliquer leur résistance à LMP-420.

LMP-420 présente d'autres avantages : son très petit poids moléculaire pourrait lui conférer une accessibilité accrue au cerveau au travers de la barrière hémato-encéphalique ; son stockage ne nécessite pas de réfrigération, puisqu'il s'agit d'une molécule de type organique. Enfin, LMP-420 présente une toxicité extrêmement faible. En effet, ce composé fait partie de la famille des purines analogues des nucléosides, une classe de composés utilisée depuis des dizaines d'années chez l'homme, et son administration répétée pendant 15 semaines n'entraîne aucun effet toxique chez l'animal. L'ensemble de ces résultats fait du LMP-420 une nouvelle voie thérapeutique du PC ciblant les mécanismes pathogéniques de réponse cellulaire de l'hôte lors de l'infection par *P. falciparum*. Seules des études *in vivo*, actuellement en cours chez la souris, seront en mesure de déterminer son efficacité et sa stabilité au cours des différentes étapes de la lésion microvasculaire cérébrale. ◊

LMP-420, a new therapeutic approach for cerebral malaria ?

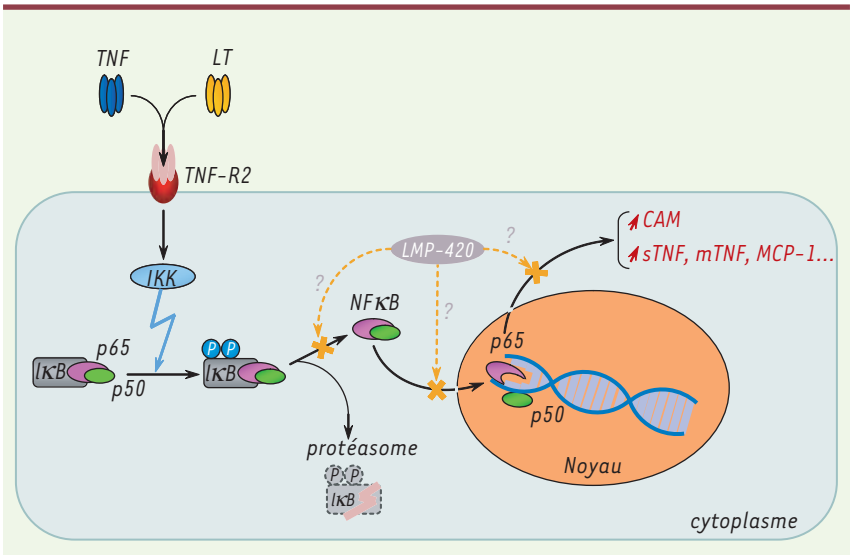

Figure 2. ***La liaison du TNF et de la LT à leur récepteur commun, TNFR-2, conduit à l'activation par divers effecteurs de la kinase d'IκB (ou complexe IKK).*** Celle-ci entraîne la phosphorylation d'IκB en deux sérines amino-terminales, signal requis pour sa protéolyse qui permet de libérer le facteur de transcription NFκB. NFκB (p50/p65 dans ce cas) entre alors dans le noyau et active l'expression de certains gènes, notamment ceux codant les molécules d'adhérence cellulaires (*cell adhesion molecules*, CAM) pour les cellules endothéliales, mais aussi dans le cas des monocytes, codant l'expression du TNF soluble (sTNF) et membranaire (mTNF), ainsi que MCP-1. Différentes voies effectrices de LMP-420 sont proposées ici, mais des études *in vitro* actuellement en cours permettront d'expliquer plus précisément son mécanisme d'action.

RÉFÉRENCES

1. Schofield L, Grau GE. Immunological processes in malaria pathogenesis. *Nat Rev Immunol* 2005 ; 5 : 722- 35.
2. Hunt NH, Grau GE. Cytokines : accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. *Trends Immunol* 2003 ; 24 : 491-9.
3. Ockenhouse CF, Tegoshi T, Maeno Y, *et al*. Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes : roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. *J Exp Med* 1992 ; 176 : 1183-9.
4. Armah H, Dodoo AK, Wiredu EK, *et al*. High-level cerebellar expression of cytokines and adhesion molecules in fatal, paediatric, cerebral malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 2005 ; 99 : 629-47.
5. Newbold, CP, Warn G, Black A, *et al*. Receptor-specific adhesion and clinical disease in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 389-99.
6. Combes VT, Taylor I, Juhan-Vague JL, *et al*. Circulating endothelial microparticles in malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma. *JAMA* 2004 ; 291 : 2542-4.
7. Wassmer SC, Cianciolo GJ, Combes V, Grau GE. Inhibition of endothelial activation : a new way to treat cerebral malaria? *PLoS Med* 2005 ; 2 : e245.
8. Grau GE, Mackenzi CD, Carr RA, *et al*. Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 461-6.
9. Polder TW, Jerusalem CR, Eling WM. Morphological characteristics of intracerebral arterioles in clinical (*Plasmodium falciparum*) and experimental (*Plasmodium berghei*) cerebral malaria. *J Neurol Sci* 1991 ; 101 : 35-46.

m/s MEDECINE SCIENCES

Tarifs d'abonnement M/S - 2006

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 395 dans ce numéro de *m/s*