

Approches médicamenteuses anciennes et nouvelles dans l'insuffisance cardiaque en ciblant les enzymes GSK-3 β et SGLT2

Alexandru Sava

Département de chimie analytique
Université de médecine et de pharmacie
Grigore T. Popa
Iasi, Roumanie
alexandru.i.sava@umfiasi.ro

Florentina Geanina Lupascu

Département de chimie pharmaceutique
Université de médecine et de pharmacie
Grigore T. Popa
Iasi, Roumanie
florentina-geanina.lupascu@umfiasi.ro

Bianca-Stefania Profire

Département de médecine interne
Université de médecine et de pharmacie
Grigore T. Popa
Iasi, Roumanie
bianca-stefania.profire@umfiasi.ro

Andreea-Teodora Iacob

Département de chimie pharmaceutique
Université de médecine et de pharmacie
Grigore T. Popa
Iasi, Roumanie
andreea.panzariu@umfiasi.ro

Maria Apotrosoae

Département de chimie pharmaceutique
Université de médecine et de pharmacie
Grigore T. Popa
Iasi, Roumanie
apotrosoae.maria@umfiasi.ro

Lenuta Profire

Département de chimie pharmaceutique
Université de médecine et de pharmacie
Grigore T. Popa
Iasi, Roumanie
lenuta.profire@umfiasi.ro

Résumé — L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie chronique et progressive dans laquelle le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. L'insuffisance cardiaque est une maladie grave qui devient un problème de santé publique majeur et croissant dans le monde entier. En ce qui concerne l'épidémiologie de l'HF, on constate qu'en Roumanie, jusqu'à 4,7 % de la population âgée de plus de 35 ans souffre d'HF. Le taux de mortalité dû à l'insuffisance cardiaque chronique estimé pour la Roumanie est deux fois plus élevé que dans les autres pays de l'UE. Malgré une amélioration significative des thérapies actuelles, les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque avancée ont très peu d'options, hormis la transplantation cardiaque. Il a été noté que l'inhibition des enzymes glycogène synthase kinase (GSK)-3 induit la prolifération des cardiomyocytes et la régénération cardiaque dans le cœur lésé, ce qui pourrait devenir une nouvelle stratégie thérapeutique pour parvenir à une régénération cardiaque significative.

La nouveauté de ce projet de recherche repose sur la réorientation des médicaments, une nouvelle stratégie utilisée pour découvrir de nouvelles applications pour les médicaments approuvés, abandonnés ou expérimentaux, qui sortent du champ d'application de l'indication initialement prévue pour le médicament. Sur la base de nos résultats préliminaires *in silico*, en termes d'affinité pour les enzymes GSK-3 β et SGLT2, les médicaments les plus prometteurs ont été sélectionnés. Les médicaments sélectionnés, sous forme de nanoparticules intelligentes, seront inclus dans une vaste étude qui comprendra : la formulation, la caractérisation physico-chimique, des essais *in vitro* et *in vivo* (utilisation d'une HF induite par l'isoprotérénol sur des souris), afin de prouver les résultats *in silico*.

I. INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie chronique et progressive dans laquelle le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. L'insuffisance cardiaque est une affection grave qui devient un problème de santé publique majeur et croissant dans le monde entier. On estime que la prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente et qu'elle se caractérise par une morbidité et une mortalité sévères, une mauvaise qualité de vie et une lourde charge pour les systèmes de santé en termes d'utilisation des ressources et de dépenses [1].

Malgré l'amélioration significative des thérapies actuelles, les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque avancée ont très peu d'options autres que la transplantation cardiaque. Cela est dû en premier lieu au potentiel de régénération extrêmement limité des cœurs de mammifères adultes. En raison de cette faible capacité de régénération, le cœur lésé n'a pas d'autre solution pour s'adapter et compenser (remodelage ventriculaire défavorable) afin de maintenir la fonction de pompe pendant un certain temps.

Malheureusement, le remodelage défavorable conduit à un cœur fortement cicatrisé qui, avec le temps, ne fonctionnera plus.

Selon les données de la littérature [2], la régénération cardiaque est au centre de la recherche moderne sur le myocarde. Il a été noté que l'inhibition de la famille de kinases glycogène synthase kinase (GSK)-3 induit la prolifération des cardiomyocytes et la régénération cardiaque dans le cœur lésé, ce qui pourrait devenir une nouvelle stratégie thérapeutique pour parvenir à une régénération cardiaque significative.

Une autre protéine importante est le SGLT2, qui a des effets cardioprotecteurs puissants. Elle a également permis des avancées dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Les inhibiteurs du SGLT2 réduisent de manière significative les taux de réhospitalisation et la mortalité dans l'HF et de nombreuses directives recommandent désormais les inhibiteurs du SGLT2 pour le traitement de l'HF [3].

Par ailleurs, l'inflammation a été reconnue comme un facteur physiopathologique majeur dans tout le spectre de l'insuffisance cardiaque humaine (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, insuffisance cardiaque aiguë et choc cardiogénique). Néanmoins, les résultats de plusieurs essais portant sur des stratégies anti-inflammatoires chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque n'ont pas été cohérents ou motivants et la mise en œuvre clinique de traitements anti-inflammatoires pour l'insuffisance cardiaque nécessite encore des essais plus importants et plus longs, ainsi que des médicaments nouveaux et/ou plus spécifiques [4].

La littérature nous donne de nombreuses preuves qui soutiennent qu'un médicament, qui opère sur plusieurs cibles thérapeutiques, peut subtilement influencer l'activité de plusieurs enzymes. Ainsi, il est possible de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus complexes et plus efficaces pour établir l'homéostasie cellulaire.

Par conséquent, la régulation des voies GSK-3 β et SGLT2 pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique dans le cas des maladies cardiaques.

II. LES ELEMENTS D'ORIGINALITE ET D'INNOVATION

La découverte de nouveaux médicaments est un processus très lent, qui prend du temps, qui est très coûteux et qui, souvent, n'aboutit pas aux meilleurs résultats. Dans le même ordre d'idées, il est essentiel de trouver de nouveaux moyens de convertir avec succès les idées novatrices en pratiques quotidiennes pour améliorer les soins de santé.

Cependant, l'innovation est trop souvent axée sur les nouvelles technologies, les nouvelles méthodes scientifiques ou les nouveaux médicaments, ce qui se traduit par une quête de la « prochaine grande chose ». Cette approche de l'innovation est incontestablement importante et nous a donné un grand nombre de médicaments précieux. La nouvelle stratégie citée consiste en la réaffectation des médicaments, qui est une stratégie utilisée pour découvrir de nouvelles applications pour les médicaments approuvés, abandonnés ou expérimentaux, qui sortent du cadre de l'indication initialement prévue pour le médicament [5].

Par exemple, la dexaméthasone s'est avérée salvatrice pendant la pandémie de grippe aviaire de 19 ans, en réduisant de manière significative la mortalité chez les patients en état critique placés sous oxygène ou sous respirateur [6]. Pourtant, ce médicament n'a pas été développé pour traiter les infections virales. La dexaméthasone devient un médicament approuvé un demi-siècle avant l'avènement du Covid-19 et elle a été conçue pour aider les patients souffrant d'enflure et d'allergies graves. La découverte fortuite qu'il a également permis de maintenir les gens en vie pendant la pandémie de coronavirus est le résultat du travail des scientifiques à la vitesse de l'éclair dans le domaine de la réaffectation des médicaments. La réorientation des médicaments n'est pas un simple domaine d'exploration scientifique. La recherche de nouvelles utilisations pour des médicaments préexistants devient une préoccupation majeure pour les chercheurs du monde entier, l'Europe étant à la pointe du progrès.

Jusqu'à présent, la réorientation des médicaments vers des indications cardiovasculaires s'est faite de manière opportuniste et a été motivée par la connaissance des mécanismes de la maladie ou par des observations fortuites, plutôt que par des efforts systématiques visant à faire correspondre un médicament existant à une nouvelle indication. De plus, entre 2018 et 2020, le Center for Drug Evaluation and Research de la FDA n'a approuvé que 4 nouvelles entités médicales pour des indications cardiovasculaires, contre 49 pour le cancer [7]. Selon les rapports de la littérature, le coût élevé des essais cliniques dans le domaine cardiovasculaire est l'un des principaux facteurs de cette disparité.

La nouveauté du projet proposé est étayée par son objectif, qui consiste à réaliser des études avancées sur la réaffectation de certains médicaments approuvés (classiques), abandonnés et expérimentaux afin d'identifier de nouveaux effets, axés sur le traitement de l'hypertension, en utilisant des essais *in silico*, *in vitro* et *in vivo*.

III. RESULTATS PRELIMINAIRES

Le projet proposé se veut une continuation des études précédentes, visant à étudier les effets pharmaco-toxicologiques des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de l'indométhacine (NO-IND-TZDs/OXD), en capitalisant sur le potentiel de la chimio-informatique (méthodes *in silico*), complétées par des méthodes *in vitro* pour l'évaluation biologique.

De plus, nos résultats préliminaires, qui ont ciblé les enzymes cytochrome GSK-3 β , SGLT2, COX et LOX, en utilisant des études *in silico*, nous ont permis d'acquérir des connaissances importantes sur les médicaments expérimentaux (tels que le dérivé NO-IND-TZDs/OXD) et sur certains médicaments classiques ayant des effets potentiels sur le traitement de l'hypertension, en ciblant cette voie biochimique pertinente.

Sur la base d'études *in silico*, au moins huit médicaments appartenant à différentes classes pharmacologiques seront sélectionnés : gliquidone/glimépiride (antidiabétiques connus), simvastatine/atorvastatine (hypolipémiants connus), oméprazole (protecteur gastrique connu), curcumine, rutine, vitamine E (antioxydant puissant connu), indométhacine (anti-inflammatoire non stéroïdien important connu) et dérivés NO-IND-TZDs/OXD.

IV. OBJECTIFS DU PROJET

L'objectif principal de ce projet de recherche est de développer de nouvelles nanoparticules intelligentes capables de fournir un effet protecteur significatif sur l'HF. Cela sera possible en augmentant la biodisponibilité du médicament sélectionné et en prévenant la décompensation cardiaque. En outre, ces nouvelles formulations ont toutes les conditions requises pour être de bons candidats dans la thérapie de l'HF sur la base d'études *in silico* antérieures, mais aussi grâce au caractère innovant de ces formulations amphiphiles à base de squalène, qui assurent le transport de médicaments actifs à l'intérieur des cellules pour interagir directement avec l'enzyme GSK3 β .

RÉFÉRENCES

- [1] Shahzeb Khan, M.; Shahid, I.; Greene, S.J.; Mentz, R.J.; DeVore, A.D.; Butler, J.; Scott, B., interventions SPOTLIGHT REVIEW Mechanisms of Current Therapeutic Strategies for Heart Failure: More Questions than Answers? *Cardiovasc Res* **2022**, *118*, 3467–3481, doi:10.1093/cvr/cvac187.
- [2] Singh, A.P.; Glennon, M.S.; Umbarkar, P.; Gupte, M.; Galindo, C.L.; Zhang, Q.; Force, T.; Becker, J.R.; Lal, H. Ponatinib-Induced Cardiotoxicity: Delineating the Signalling Mechanisms and Potential Rescue Strategies. *Cardiovasc Res* **2019**, *115*, 966–977, doi:10.1093/cvr/cvz006.
- [3] Usman, M.S.; Bhatt, D.L.; Hameed, I.; Anker, S.D.; Cheng, A.Y.Y.; Hernandez, A.F.; Jones, W.S.; Khan, M.S.; Petrie, M.C.; Udell, J.A.; et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure Outcomes and Cardiovascular Death across the Cardiometabolic Disease Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2024**, *12*, 447–461, doi:10.1016/S2213-8587(24)00102-5.
- [4] Boulet, J.; Sridhar, V.S.; Bouabdallaoui, N.; Tardif, J.-C.; White, M. Inflammation in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Inflammation Research* **2024**, *73*, 709–723, doi:10.1007/s00011-023-01845-6.
- [5] Abdelsayed, M.; Kort, E.J.; Jovinge, S.; Mercola, M. Repurposing Drugs to Treat Cardiovascular Disease in the Era of Precision Medicine. *Nat Rev Cardiol* **2022**, *19*, 751–764, doi:10.1038/s41569-022-00717-6.
- [6] Mourad, A.; Thibault, D.; Holland, T.L.; Yang, S.; Young, A.R.; Arnold Egloff, S.A.; Thomas, L.E. Dexamethasone for Inpatients With COVID-19 in a National Cohort. *JAMA Netw Open* **2023**, *6*, e238516, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.8516.
- [7] Mullard, A. 2019 FDA Drug Approvals. *Nat Rev Drug Discov* **2020**, *19*, 79–84, doi:10.1038/d41573-020-00001-7.