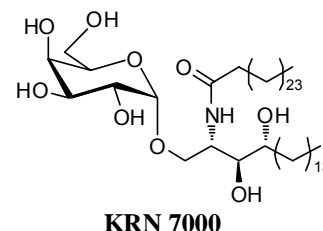


Synthèse d' α -galactosylcéramides et leur évaluation biologique en tant qu'immunorégulateur

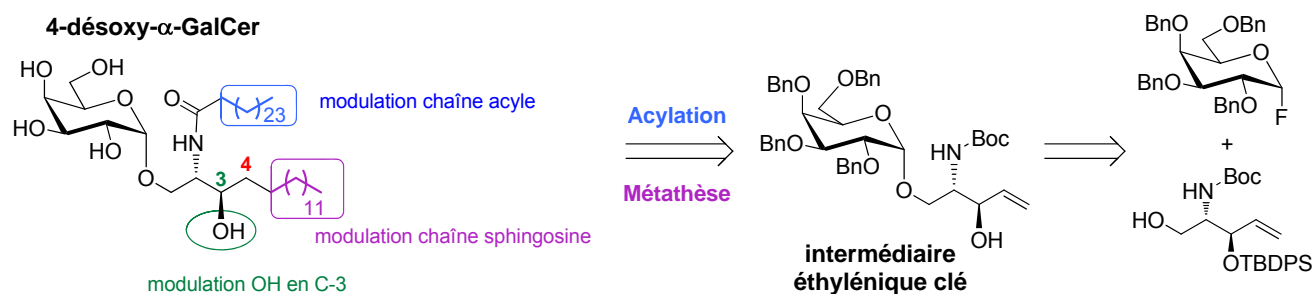
Dr. Muriel Pipelier

Les lymphocytes T CD1d restreints, sous-classe de lymphocytes humains, sont des acteurs centraux de la réponse immunitaire. Ils reconnaissent des structures glycolipidiques de type α -galactosylcéramide (α -GalCer).¹ Ces lymphocytes T spécifiques, appelés \mathbb{N} NKT, possèdent un récepteur T qui reconnaît l' α -GalCer fixé par sa partie lipidique à la glycoprotéine membranaire CD1d d'une cellule présentatrice d'antigène. L'activation de ce récepteur spécifique entraîne la sécrétion d'une large gamme de cytokines. Celles-ci pourront augmenter la maturation des cellules dendritiques, activer la prolifération des cellules NK et contribuer à la stimulation des lymphocytes cytotoxiques CD8. Ces différents mécanismes participent au contrôle de la progression tumorale (voie T_H1). Cependant, ces cellules peuvent également avoir une activité suppressive de la réponse immune au travers de leur sécrétion de cytokines comme l'IL-4 (voie T_H2).

L'originalité des α -GalCers réside dans la configuration α de la liaison glycosidique puisque chez l'homme la grande majorité des glycolipides est majoritairement de configuration β . A l'heure actuelle, le ligand α -GalCer le plus performant est le KRN7000, un dérivé synthétique en phase II de tests cliniques pour le traitement de plusieurs types de cancers.² Cependant, le KRN7000 présente quelques inconvénients majeurs : une disponibilité restreinte due à une production limitée, une activation concomitante des réponses T_H1 et T_H2 et, surtout, des effets secondaires dont un phénomène d'anergie prolongé des \mathbb{N} NKT.³



Dans ce contexte, nous avons mis au point une synthèse originale permettant d'accéder aisément à une variété d'analogues désoxy-galactosylcéramides avec des modifications sur les chaînes acyle, sphingosine ainsi que sur la position OH en C-3.⁴



Lors de la communication, nous présenterons notre stratégie de synthèse et la préparation d'un certain nombre d'analogues parmi les plus représentatifs. Les effets de ces modifications sur la balance T_H1/T_H2 , évalués *in vitro* sur cellules humaines (ISERM) et *in vivo* chez la souris (CHU Nantes – plate forme de transfert du Cancéropole Grand Ouest), seront discutés.

1. Natori, T.; Koezuka, Y.; Higa, T. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 5591

2. a) Wilson, M. T.; Singh, A. K.; Van Kaer, L., *Trends in Molecular Medicine* **2002**, 8, 225. b) Van Kaer, L., *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, 5, 31

3 Parekh, V. V.; Wilson, M. T.; Olivares-Villagómez, D.; Singh, A. K.; Wu, L.; Wang, C.-R.; Joyce, S.; Van Kaer, L., *JCI* **2005**, 115, 2572-2583.

4 a) Dubreuil, D.; Pipelier M.; Micouin L.; Lecourt T.; Lacone V.; Bonneville M.; Lependu J.; Brevet **WO2008047249 (A2)**; b) Lacone, V.; Hunault, J.; Pipelier, M.; Blot, V.; Lecourt, T.; Rocher, J.; Turcot-Dubois, A. L.; Marionneau, S.; Douillard, J. Y.; Clement, M.; Le Pendu, J.; Bonneville, M.; Micouin, L.; Dubreuil, D., *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4960-4963