



L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

114 | 2015

Annuaire du Collège de France 2013-2014

Neuropeptides centraux et régulations de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaires

CIRB

Catherine Llorens-Cortes



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12069>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.12069

ISBN : 978-2-7226-0448-3

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 juillet 2015

Pagination : 1019-1021

ISBN : 978-2-7226-0414-8

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Catherine Llorens-Cortes, « Neuropeptides centraux et régulations de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaires », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 114 | 2015, mis en ligne le 23 mai 2016, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12069> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.12069>

Tous droits réservés

BREVET

(01/17/2014) B1757EP. Use of thalidomide or analogs thereof for preventing neurologic disorders induced by brain irradiation.

Neuropeptides centraux et régulations de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaire (CIRB)

Responsable : Catherine LLORENS-CORTES

Équipe : Xavier Iturrioz, Bernard Maigret, Yannick Marc, Annette Hus-Citharel, Ji Gao, Vincent Leroux, Pierre Couvineau, Adrien Flahault, Réda Hmazzou, Rodrigo Alvear-Perez, Nadia Picco-De-Mota

RECHERCHE

Le système rénine-angiotensine (SRA) cérébral

Dans ce système, nous avons montré dans le cerveau que l'aminopeptidase A (APA) convertit l'angiotensine II (AngII) en angiotensine III (AngIII). Nous avons ensuite identifié qu'à l'encontre de ce qui est établi à la périphérie où l'AngII est le facteur vasoconstricteur, au niveau central, c'est l'AngIII qui augmente la sécrétion de l'arginine vasopressine (AVP) dans la circulation sanguine et exerce un effet stimulateur tonique sur le contrôle de la pression artérielle (PA) chez le rat hypertendu. Ceci suggère que l'APA cérébrale, l'enzyme responsable de la formation de l'AngIII, représente une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). La démonstration de cette hypothèse n'a été possible que grâce à l'étroite collaboration entre notre laboratoire et les chimistes du laboratoire du Pr B.P. Roques. Ceux-ci ont mis à profit les informations que nous avons obtenues sur l'organisation du site actif de l'APA pour développer les premiers inhibiteurs spécifiques et sélectifs de cette enzyme, dont l'EC33. Nous avons ensuite montré que l'EC33 injecté dans le cerveau chez le rat hypertendu inhibe l'activité de l'APA cérébrale, bloque la formation de l'AngIII cérébrale, et normalise la PA. Pour une utilisation clinique de ces composés, il fallait qu'ils puissent pénétrer dans le cerveau après administration par voie orale. Dans ce but, un réseau autour de ce thème réunissant modélisateurs moléculaires, chimistes, pharmacologues, cliniciens (CIC de l'HEGP, Pr M. Azizi) et industriel (Société Quantum Genomics) a été mis en place, qui a conduit au développement du RB150, une pro-drogue de l'EC33. Nous avons ensuite montré que le RB150 administré oralement chez le rat hypertendu traverse les barrières intestinale, hépatique et hématoencéphalique, pénètre dans le cerveau, génère l'EC33 qui inhibe l'activité de l'APA cérébrale, bloque la formation de l'AngIII cérébrale et normalise la PA pendant plusieurs heures dans deux modèles expérimentaux d'HTA, le rat DOCA-

sel et le rat spontanément hypertendu. Cette baisse de PA induite par le RB150 est due à une diminution de la sécrétion de l'AVP dans la circulation sanguine, qui augmente la diurèse aqueuse et diminue ainsi le volume extracellulaire contribuant à ramener la PA à une valeur physiologique et à une baisse du tonus sympathique qui aboutit à une diminution des résistances vasculaires. Le RB150 est très bien toléré après administration orale chez le rat et le chien en traitement aigu ou chronique. Il ne présente pas de risque de toxicité cardiaque et hépatique, de génotoxicité, ni d'interactions médicamenteuses. Le RB150 (ou QGC001) a reçu début 2012 l'avis favorable de l'AFSSAPS pour le premier essai clinique chez l'homme. Deux études cliniques de phase I (Ia et Ib) conduites chez plus de cent volontaires sains, en traitement aigu ou chronique, ont confirmé que le RB150 est cliniquement et biologiquement bien toléré chez l'homme après administration par voie orale jusqu'à 750 mg, deux fois par jour pendant sept jours. Ces résultats confirment que l'inhibition de l'APA cérébrale constitue une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'HTA et ont permis de démarrer en janvier 2015 une étude « preuve de concept » (phase IIA) du RB150 chez des patients hypertendus.

Le système apélinergique

En recherchant un récepteur spécifique de l'AngIII, nous avons isolé chez le rat un récepteur couplé aux protéines G, qui s'est révélé être le récepteur d'un nouveau peptide, l'apéline. Nous avons caractérisé pharmacologiquement ce récepteur, établi sa distribution, ainsi que celle des neurones apélinergiques dans le cerveau de rat. Nous avons montré que l'apéline et son récepteur sont co-exprimés avec l'AVP dans les neurones magnocellulaires vasopressinergiques. Nous avons mis en évidence que l'apéline, injectée par voie centrale chez la rate en lactation, diminue l'activité électrique phasique de ces neurones et la sécrétion d'AVP dans la circulation sanguine, provoquant une augmentation de la diurèse aqueuse. Nous avons aussi montré que l'effet aquarétique de l'apéline ne serait pas uniquement dû à un effet central mais pourrait aussi impliquer un effet direct au niveau du rein *via* une augmentation du flux sanguin rénal, et en antagonisant l'effet de l'AVP dans les canaux collecteurs (CD) où les récepteurs de l'apéline et de l'AVP sont co-exprimés. En effet, nous avons observé, dans le CD, que l'apéline inhibe la production d'AMPc induite par la dDAVP, un agoniste des récepteurs de l'AVP de type 2. Cette inhibition de la production d'AMPc est directement reliée à une inhibition de l'insertion des aquaporines de type 2 (canaux à eau) à la membrane apicale induisant un effet diurétique. Enfin, nous avons établi, chez le rat déshydraté, que l'apéline et l'AVP sont régulées de façon opposée, afin de maintenir l'équilibre hydrique de l'organisme en optimisant la sécrétion d'AVP dans la circulation sanguine et en évitant ainsi une perte d'eau supplémentaire par les reins. En collaboration avec le CIC de l'HEGP, nous avons montré chez le volontaire sain que l'apéline et l'AVP sont régulées de façon opposée chez l'Homme comme chez le rongeur par les stimuli osmotiques. Chez les patients hyponatrémiques, atteints du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ou d'insuffisance cardiaque, nous avons montré que la balance apéline/AVP est déséquilibrée, contribuant au métabolisme de l'eau défaillant observé chez ces patients. L'apéline joue également un rôle important dans le contrôle des fonctions cardiovasculaires : injectée par voie intraveineuse,

elle diminue la PA et augmente la force contractile du myocarde par un effet inotrope positif.

Le récepteur de l'apéline apparaît donc être une cible thérapeutique potentielle pour le traitement des maladies cardiovasculaires et des rétentions hydriques. En collaboration avec le laboratoire du Pr M. Hibert, nous avons isolé le premier agoniste non peptidique du récepteur de l'apéline, l'E339-3D6, qui présente une affinité de 100 nM. Cependant, sa sélectivité et sa taille doivent être améliorées. Dans ce but, nous avons défini les éléments structuraux nécessaires à la liaison de l'apéline à son récepteur par des études structure-fonction par modélisation moléculaire et mutagénèse dirigée. Nous avons construit trois modèles tridimensionnels du récepteur de l'apéline complexés avec l'apéline. Nous avons visualisé dans ces modèles une poche aromatique qui accueille la phénylalanine C-terminale de l'apéline. La caractérisation par mutagénèse dirigée des résidus constituant cette poche a montré que ces résidus situés dans l'hélice VI du récepteur de l'apéline, bien que ne jouant pas de rôle dans l'affinité de l'apéline pour son récepteur ou encore dans l'activation du couplage du récepteur à la protéine G α i, sont indispensables à son internalisation. La caractérisation des autres interactions que nous avons visualisées dans ces modèles devrait permettre de valider définitivement l'un d'entre eux. Ce dernier pourra ensuite être utilisé pour des campagnes de criblage *in silico* de chimiothèques pour découvrir de nouveaux agonistes du récepteur de l'apéline.

PUBLICATIONS

MARGATHE J.-F., ITURRIOZ X., ALVEAR-PEREZ R., MARSOL C., RICHÉ S., CHABANE H., TOUNSI N., KUHRY M., HEISLER D., HIBERT M., LLORENS-CORTES C. et BONNET D., « Structure-activity relationship studies toward the discovery of selective apelin receptor agonists », *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(7), 2014, 2908-2919, DOI : 10.1021/jm401789v.

BALAVOINE F., AZIZI M., BERGEROT D., DE MOTA N., PATOURET R., ROQUES B.P. et LLORENS-CORTES C., « Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I study of QGC001, a centrally acting aminopeptidase a inhibitor prodrug », *Clinical Pharmacokinetics*, 53(4), 2014, 385-395, DOI : 10.1007/s40262-013-0125-y.

CERAUDO E., GALANTH C., CARPENTIER E., BANEGAS-FONT I., SCHONEGGE A.-M., ALVEAR-PEREZ R., ITURRIOZ X., BOUVIER M. et LLORENS-CORTES C., « Biased Signaling Favoring Gi over β -Arrestin Promoted by an Apelin Fragment Lacking the C-terminal Phenylalanine », *The Journal of Biological Chemistry*, 289(35), 2014, 24599-24610, DOI : 10.1074/jbc.M113.541698.

GAO J., MARC Y., ITURRIOZ X., LEROUX V., BALAVOINE F. et LLORENS-CORTES C., « A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors », *Clinical Science*, 127(3), 2014, 135-148, DOI : 10.1042/CS20130396.

SAUVANT J., DELPECH J.-C., PALIN K., DE MOTA N., DUDIT J., AUBERT A., ORCEL H., ROUX P., LAYÉ S., MOOS F., LLORENS-CORTES C. et NADJAR A., « Mechanisms involved in dual vasopressin/apelin neuron dysfunction during aging », *PLoS One*, 9(2), 2014, e87421, DOI : 10.1371/journal.pone.0087421.
