L'annuaire du Collège de France
Cours et travaux

109 | 2010
Annuaire du Collège de France 2008-2009

Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire

INSERM U 691

Catherine Llorens-Cortes

Édition électronique
URL : https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/455
DOI : 10.4000/annuaire-cdf.455
ISBN : 978-2-7226-0138-3
ISSN : 2109-9227

Éditeur
Collège de France

Édition imprimée
Date de publication : 1 mars 2010
Pagination : 1077-1082
ISBN : 978-2-7226-0083-6
ISSN : 0069-5580

Référence électronique
Catherine Llorens-Cortes, « Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 109 | 2010, mis en ligne le 24 juin 2010, consulté le 22 août 2022. URL : http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/455 ; DOI : https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.455

Tous droits réservés

LES ÉQUIPES ACCUEILLIES AU COLLÈGE DE FRANCE

Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire (INSERM U 691)

Responsable : Catherine Llorens-Cortes

Le système rénine-angiotensine (SRA) cérébral

Nous avons montré dans ce système que l'aminopeptidase A (APA) est impliquée dans la conversion de l'angiotensine (Ang) II en AngIII, développé les premiers inhibiteurs spécifiques et sélectifs de l'APA, inexistants jusqu'à ce jour et identifié le peptide effecteur du SRA cérébral qui est l'AngIII et non l'AngII comme établi à la périphérie. L'AngIII au niveau central exerce un effet stimulateur tonique sur le contrôle de la pression artérielle (PA) chez le rat hypertendu. Ainsi le blocage central et non systémique de l'APA diminue fortement la PA dans différents modèles expérimentaux d'hypertension artérielle (HTA), suggérant que l'APA cérébrale constituerait une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de certaines formes d'HTA. L'HTA touche près de 7 millions de personnes en France et aux États-Unis, sa prévalence est considérée autour de 15-20 %. L'HTA est un facteur de risque majeur de nombreuses maladies telles que les affections coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale. L'importance de cette maladie a justifié le développement de nombreuses familles thérapeutiques, cependant, elle reste difficile à contrôler. Il y a donc un besoin de thérapies complémentaires. Notre projet vise à développer un nouvel antihypertenseur avec un mode d'action différent de ceux utilisés jusqu'à présent. Pour cela, notre objectif est de développer de nouveaux inhibiteurs de l'APA, puissants et sélectifs capables de passer les barrières intestinale, hépatique et hématoencéphalique après administration par voie orale avec un index thérapeutique élevé et peu de risques de toxicité. Nous venons d'obtenir en collaboration avec

l'équipe du Pr B.P. Roques (INSERM U640) une telle molécule, le RB150 (1 brevet INSERM/CNRS avec une licence exclusive avec la Société Quantum Genomics) qui après administration par voie orale chez le rat hypertendu, pénètre dans le cerveau, inhibe l'activité du SRA cérébral et a un effet hypotenseur qui dure plusieurs heures. De plus, le RB150 ne présente pas de risque de toxicité cardiaque et hépatique, de génotoxicité et d'interactions médicamenteuses. Nous poursuivons ce programme de recherche en partenariat avec la Société Quantum Genomics afin d'une part, de finaliser le développement pré-clinique du RB150 et d'autre part, de développer de nouvelles molécules capables de se substituer au RB150 si ce composé ne répondait pas à tous les critères nécessaires pour une évaluation chez l'homme. Si le RB150 obtient les autorisations nécessaires, cela permettra d'initier les études cliniques de Phase I au Centre d'investigation clinique (CIC) de l'Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), dirigé par le Pr. M. Azizi afin d'évaluer le profil de tolérance du RB150 et son activité pharmacologique chez le volontaire sain (dose unique et doses répétées croissantes). Une étude de pharmacodynamie réalisée au CIC en collaboration avec notre laboratoire chez des sujets soumis à des régimes enrichis ou appauvris en sodium, déterminera l'efficacité du RB150 sur différents biomarqueurs pertinents de l'HTA.

Ce programme de recherche a été soutenu par une ANR émergence 2006-2007 et sélectionné pôle de compétitivité par l'INSERM. Un contrat de collaboration avec la Société Quantum-Genomics a été signé avec INSERM Transfert en mai 2007 pour 18 mois avec une possibilité de prolongation en fonction des résultats obtenus. Ces travaux ont fait l'objet d'un article et d'un éditorial dans la revue Hypertension et d'un communiqué de presse par l'INSERM. Une ANR BiotecS (2009-2012) a été obtenue afin de poursuivre ce programme.

Le système apélinergique

En recherchant un récepteur spécifique de l'AngIII, nous avons isolé chez le rat un récepteur couplé aux protéines G, partageant 95 % d'identité de séquence avec le récepteur orphelin humain APJ qui s'est révélé être le récepteur d'un nouveau peptide, l'apéline. Nous avons caractérisé pharmacologiquement ce récepteur, établi dans le cerveau de rat la distribution des neurones apélinergiques ainsi que celle de l'ARNm du récepteur de l'apéline et observé que l'apéline et son récepteur sont co-exprimés avec la vasopressine (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 de ces neurones et la sécrétion d'AVP dans la circulation sanguine, provoquant une diurèse aqueuse. 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 évitant ainsi une perte d'eau supplémentaire par les reins. Afin de poursuivre cette exploration chez l'homme, nous avons initialisé, en collaboration avec le CIC de l'HEGP, la première étude clinique sur l'apéline réalisée chez le volontaire sain. Nous avons montré que la

restriction hydrique associée à la surcharge en sel induit une augmentation de l'osmolalité plasmatique parallèlement à une baisse des taux d'apéline dans le plasma alors que ceux d'AVP augmentent de façon linéaire. Ces résultats nous ont conduits à effectuer une exploration complémentaire visant à augmenter la sécrétion d'apéline par une charge orale hydrique. À l'inverse, dans ce second protocole, la baisse de l'osmolalité plasmatique induite par une charge hydrique diminue les taux d'AVP dans le plasma alors que ceux de l'apéline augmentent rapidement. En conclusion, ces données montrent que les sécrétions d'apéline et d'AVP sont régulées de façon opposée par les stimuli osmotiques suggérant que l'apéline comme l'AVP joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre hydrique chez l'homme comme chez le rongeur. De ces résultats a découlé une nouvelle étude, actuellement en cours, dont le but est d'évaluer la valeur diagnostique des concentrations plasmatique et urinaire de l'apéline dans le diagnostic des hyponatrémies. Ces deux études cliniques ont été promues par l'AP-HP (Assistance Public - Hôpitaux de Paris) et ont été retenues chacune à l'appel d'offre CIRC (Contrat d'initiation à la recherche clinique). Afin de compléter les données sur le mode d'action de l'apéline dans le maintien de l'équilibre hydrique, plusieurs études ont été effectuées dans le laboratoire. Nous avons tout d'abord montré que les ARNms du récepteur de l'apéline sont présents dans le rein : dans les glomérules, les canaux collecteurs et les artérioles glomérulaires. Puis nous avons observé que l'application de l'apéline sur les artérioles glomérulaires préalablement contractées par l'Ang-II induit une vasorelaxation-NO dépendante. D'autre part, l'apéline injectée par voie intraveineuses exerce un effet diurétique dose-dépendant. Ces données suggèrent que l'effet aquarétique de l'apéline ne serait pas uniquement du à un effet central via une inhibition de la sécrétion de la vasopressine dans le sang mais pourrait aussi impliquer un effet direct au niveau du rein via une augmentation du flux sanguin rénal et/ou en antagonisant l'effet de l'AVP au niveau des canaux collecteurs où sont présents les récepteurs de l'apéline ainsi que ceux de l'AVP. Finalement, l'apéline injectée par voie intraveineuse chez le rat diminue la PA et plusieurs laboratoires ont découvert que l'apéline augmentait la force contractile du myocarde suggérant que ce nouveau peptide joue un rôle dans le contrôle des fonctions cardiovasculaires.

Étant donné les nombreuses fonctions dans lesquelles l'apéline et son récepteur semblent impliquées et la très courte demi-vie de l'apéline (1 minute) dans le sang, il devient important de développer des agonistes ou antagonistes non peptidiques du récepteur de l'apéline, inexistants à ce jour. Notre projet vise donc à développer de tels composés qui devraient permettre d'explorer plus avant le rôle de ce peptide dans les pathologies cardiovasculaires, les rétentions hydriques et les hyponatrémies. Pour atteindre cet objectif nous allons : 1) étudier les relations structure-fonction apéline/récepteur de l'apéline par modélisation moléculaire et par des études de mutagénèse dirigée. Ceci nous permettra de définir les éléments structuraux nécessaires à la liaison du peptide au récepteur et à l'activation de voies de signalisation qui en résultent ; 2) optimiser l'E339-3D6, le premier agoniste biaisé du récepteur de l'apéline que nous venons d'identifier par FRET (1 brevet) ;

3) effectuer un criblage à haut débit de chimiothèques générales et « drug-like » par une technique originale de FRET et valider les touches par des études de liaison ; 4) optimiser les meilleurs touches validées issues des différents criblages ; 5) déterminer le caractère agoniste ou antagoniste des différents composés sélectionnés *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*. Ces travaux seront réalisés en collaboration avec M. Hibert et J.-J. Bourguignon (UMR CNRS 7175) et B. Maigret (UMR CNRS 7503).

Grâce à ce travail, nous espérons découvrir des agonistes non-peptidiques du récepteur de l'apéline, qui pourront devenir des outils thérapeutiques potentiels innovants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque notamment en favorisant une diurèse aqueuse et en augmentant la force contractile du myocarde tout en diminuant les résistances périphériques.

Une ANR Physique et Chimie du Vivant (PCV) (2009-2012) a été obtenue afin de poursuivre ce programme.

Séminaire organisé

Séminaire de la chaire de Médecine expérimentale organisé par le Pr. P. Corvol et C. Llorens-Cortes, *« Données Nouvelles sur les Récepteurs Couplés aux Protéines G »*/« New Data on G-Protein Coupled Receptors », 17 mars 2008.

Publications 2008-2009

Publications originales dans des journaux à comité de lecture

Azizi M., Iturrioz X., Blanchard A., Peyrard S., De Mota N., Chartrel N., Vaudry H., Corvol P., Llorens-Cortes C., « Osmotic stimulation induces opposite regulation of plasma apeline and vasopressin levels in human », *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19(5), 1015-24.

Bodineau L., Frugiere A., Marc Y., Inguimbert N., Fassot C., Roques B., Llorens-Cortes C., « Orally active aminopeptidase A inhibitors reduce blood pressure by inhibiting the brain-renin-angiotensin system: a new strategy for treating hypertension », *Hypertension* 2008, 51(5), 1318-25.

Article ayant fait l'objet :

– d'un éditorial dans *Hypertension*, 51(1-2), 2008 : « Aminopeptidase A. Could it be a novel target for neurogenic hypertension ? », par Ferreira A.J. & Raizada M.K. ;

– d'un communiqué de presse de l'INSERM le 19 mai 2008.

De Mota N., Iturrioz X., Claperon C., Bodineau L., Fassot C., Roques B.P., Palkovits M., Llorens-Cortes C., « Human brain aminopeptidase A: biochemical properties and distribution in brain nuclei », *J. Neurochem.* 2008, 106 (1), 416-28.

Hus-Citharel A., Bouby N., Bodineau L., Frugiere A., Gasc J.-M., Llorens-Cortes C., « Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney », *Kidney int.* 2008, 74(4), 486-94.

Claperon C., Rozenfeld R., Iturrioz X., Inguimbert N., Okada M., Roques B., Maigret B., Llorens-Cortes C., « Asp218 participates with Asp213 to bind a Ca^{2+} atom into the S1 subsite of aminopeptidase A: a key element for substrate specificity », *Biochem J.* 2008, 416(1), 37-46.

Claperon C., Banegas-Font I., Itturioz X., Rozenfeld R., Maigret B., Llorens-Cortes C., « Identification of threonine 348 as a residue involved in aminopeptidase A substrate specificity », *J. Biol. Chem.* 2009, 284(16), 10618-26.

Publications de revues dans des journaux à comité de lecture ou chapitres de livres

Llorens-Cortes C., Kordon C., « Jacques Benoit lecture: the neuroendocrine view of the angiotensin and apelin systems », *J. Neuroendocrinol.* 2008, 20(3), 279-89.

Bodineau L., Frugiere A., Marc Y., Claperon C., Llorens-Cortes C., « Aminopeptidase A inhibitors as centrally acting antihypertensive agents », *Heart Fail Rev.* 2008, 13(3), 311-9.

Llorens-Cortes C., Moos F., « Opposite potentiality of hypothalamic coexpressed neuropeptides, apelin and vasopressin in maintaining body-fluid homeostasis », *Prog. Brain Res.* 2008, 170, 559-570.

Reaux-le Goazigo A., Iturrioz X., Llorens-Cortes C., « Apelin », *Encyclopedia of neuroscience,* Squire LR (éd.), Oxford : Academic Press, 2009, vol. 1, 509-516.

Iturrioz X., Reaux-le Goazigo A., Moos F., Llorens-Cortes C., « Apelin and Vasopressin », *in* Bader M. (éd.), *Cardiovascular hormone systems. From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutics,* Weinheim, WILEY-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, chapitre 8, 193-208, sous presse.

Brevets

1. Dérivés de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant

Apport en santé : *Lutte contre l'hypertension et les maladies cardiovasculaires.*

Demande de brevet FR n° 02 08977 déposé au nom de l'INSERM le 16 juillet 2002.

Brevet français n° FR2842522 (A1) publié le 23-01-2004.

Demande internationale PCT/FR03/02242 le 16/07/2003.

Brevet américain N° US 7,235,687 B2 délivré le 26/06/2007.

Inventeurs : Fournie-Zaluski M.C., Llorens-Cortes C., Roques B.P., Corvol P.

Licence exclusive avec la société Quantum Genomics, n° 06296A10.

2. Dérivés de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant

Apport en santé : *Lutte contre l'hypertension et les maladies cardiovasculaires.*

Demande de brevet FR n° 03 09 700 déposé au nom de l'INSERM le 6 août 2003.

Brevet français n° FR2858617 (A1) publié le 2-11-2005.

Demande internationale PCT/FR04/02106 du 6/08/2004.

Demande de brevet US N° 10/567362 du 6 août 2004 en cours de délivrance.

Inventeurs : Roques B.P**,** Inguimbert N., Fournie-Zaluski M.C., Corvol P., Llorens-Cortes C.

Licence exclusive avec la société Quantum Genomics, n° 06296A10.

Apj receptor ligands and uses thereof

Apport en santé : *Développement d'un agoniste ou d'un antagoniste du récepteur de l'apéline.*

Demande de brevet européen EP n° 06 291 229.0 déposé le 28 juillet 2006 par la société Faust Pharmaceuticals SA et l'INSERM (en examen).

Inventeurs : Llorens-Cortes C., Guillier F., Franchet C.

Prix

2e prix de la fondation SGAM pour l'innovation thérapeutique 2009 pour le projet intitulé « Development of agonists of the apelin receptor as potential drug useful in heart failure ».

Contrats de collaboration

– **CIRC (Contrat d'initiation à la recherche clinique),** AP-HP (2006-2008) n° CRC04128.

– **ANR COD (Cardiovasculaire/ Obesité/ Diabètes)**, (2005-2008) n° Projet A05079JS.

– **QUANTUM (GENOMICS,** (2007-2009) n° Projet R07027JJ.

– **ANR BiotecS**, (2009-2011) n° Projet R08083JS.

– **ANR PCV (Physique et chimie du vivant)**, (2009-2012) n° Projet PCV08-319722.

Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux (Inserm U 667)

Responsables : Jean-Michel Deniau et Laurent Venance

Les recherches de l'unité Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux portent sur les ganglions de la base, un ensemble de structures cérébrales sous-corticales impliquées dans le contrôle adaptatif du comportement. Le dysfonctionnement pathologique des ganglions de la base est responsable de profonds troubles moteurs et cognitifs (maladie de Parkinson, mouvements involontaires de type choréique ou dystonique, troubles obsessionnels et compulsifs, syndrome de Gilles de la Tourette, addiction) pour lesquels il n'existe aucun traitement donnant entière satisfaction. Dans une perspective à la fois fondamentale et thérapeutique, notre groupe s'est particulièrement focalisé sur l'étude des mécanismes de plasticité synaptique des réseaux neuronaux du cortex cérébral et des ganglions de la base ainsi que sur les régulations neurochimiques de l'activité de ces mêmes réseaux.