

A46

Étude de l'effet neuroprotecteur du PACAP sur l'excitotoxicité et l'inflammation, deux phénomènes observés au cours de la maladie de Parkinson

Asma LAMINE^{1,3}, Myriam LÉTOURNEAU^{1,3}, David CHATENET^{1,3}, David VAUDRY^{2,3} et Alain FOURNIER^{1,3}

¹ Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides (LEMPP), INRS – Institut Armand-Frappier, ² Laboratoire sur la Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine, Université de Rouen, France, ³ Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (LIA INSERM – INRS-Université de Rouen).

Le Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) est un neuropeptide initialement isolé à partir d'extraits hypothalamiques ovins pour sa capacité à stimuler la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans des cellules hypophysaires antérieures. Capable d'interagir avec trois récepteurs distincts, i.e. PAC1, VPAC1 et VPAC2, le PACAP exerce une action pléiotrope sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux, respiratoire, digestif, endocrinien, reproducteur et immunitaire. En particulier, de puissants effets neuroprotecteurs ont été observés avec le PACAP dans divers modèles d'atteintes neurologiques in vitro et in vivo, incluant la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Ainsi, il a été démontré que ce peptide favorise la survie neuronale en inhibant directement l'apoptose via l'activation du récepteur PAC1. Enfin, le PACAP protège les neurones de l'excitotoxicité induite par le glutamate, observée au cours de certaines maladies neurodégénératives. De par ses propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices permettant le contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire, le PACAP représente donc un candidat prometteur pour le traitement de diverses atteintes cérébrales caractérisées par une inflammation et une excitotoxicité excessives. L'étude réalisée durant ce travail a démontré dans un premier temps que le PACAP protégeait in vitro et in vivo contre l'effet neurotoxique du MPP⁺ (composé mimant in vitro la maladie de Parkinson) et du MPTP et qu'il possédait in vitro un effet anti-excitotoxique contre le glutamate. Dans un second temps, nous avons montré que le PACAP possède un effet anti-inflammatoire vis-à-vis de l'inflammation induite par le MPTP in vivo et ce, en évaluant par RT-qPCR quelques cytokines inflammatoires.