

## **A5.59**

### **LE PITUITARY ADENYLATE-CYCLASE ACTIVATING POLYPEPTIDE : THÉRAPIE POTENTIELLE POUR LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.**

Duc Doan Ngoc, David Chatenet, Myriam Létourneau, et Alain Fournier  
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc.

Laboratoire d'études moléculaire et pharmacologique des peptides  
Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (INSERM – INRS)

Le PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) a été initialement isolé sur la base de sa capacité à stimuler la production d'AMPc dans des cellules anté-hypophysaires en culture. Participant à la régulation de nombreux phénomènes physiologiques, le PACAP exerce ses effets via l'activation de trois récepteurs couplés aux protéines G : PAC1, VPAC1 et VPAC2. En agissant comme inhibiteur de la voie de la caspase-3, suite à l'activation du récepteur PAC1, le PACAP s'est avéré être un puissant agent anti-apoptotique. In vitro, le PACAP réduit considérablement la neurodégénérescence induite par l'exposition à certains agents neurotoxiques ( $H_2O_2$ , glutamate, éthanol, céramides, MPP+) et procure *in vivo* un effet neuroprotecteur dans certains modèles d'atteintes du cerveau (ischémie, Parkinson, Huntington, Alzheimer, trauma). Le PACAP est ainsi capable de réduire de 50% la zone d'infarctie même après avoir été administré 4h après le début de l'ischémie. De par sa caractère hydrophile et la présence d'un transporteur spécifique, le PACAP est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique en faisant ainsi un très bon candidat pour le traitement de diverses maladies ou atteintes du système nerveux central. Dans cette étude, nous examinerons le potentiel thérapeutique du PACAP et à démontrer l'intérêt de développer des analogues sélectif et stables de ce neuropeptide. Des modifications spécifiques ont été effectuées au niveau du domaine N-terminal du peptide. Ces analogues sont ensuite évalués afin d'établir leur capacité à lier et à activer chacun des trois sous-types de récepteurs PAC1, VPAC1 et VPAC2. Nos résultats confirment le caractère essentiel des résidus His1, Asp3, Leu5 et Phe6 dans la liaison et l'activation du PACAP aux différents récepteurs. De plus, des modifications à la position 7 du peptide pourraient moduler la sélectivité des analogues pour les récepteurs PAC1 et VPAC1. Ce résultat est une piste importante pour le développement d'analogues sélectifs PAC1, qui pourraient avoir des applications thérapeutiques dans le traitement de pathologies neurodégénératives.