

A5.62

CONCEPTION ET CARACTÉRISATION DE MODULATEURS DU SYSTÈME UROTENSINERGIQUE.

David Chatenet, Myriam Létourneau et Alain Fournier

INRS – Institut Armand-Frappier

Laboratoire d'études moléculaire et pharmacologique des peptides

Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (INSERM – INRS)

L'urotensine II (UII), peptide cyclique initialement isolé à partir de l'urophyse des poissons téléostéens, est considérée comme le plus puissant vasoconstricteur identifié à ce jour. Bien que l'UII soit connue chez les poissons depuis 1980, il a fallu attendre la fin des années 90 pour découvrir son récepteur; un RCPG orphelin humain, dont l'orthologue de rat est connu sous le nom de GPR14. Dans les conditions physiopathologiques, les effets inotropes et hypertrophiques de l'UII semblent contribuer au développement de l'insuffisance cardiaque. De plus, la présence de l'UII et/ou l'URP (Urotensin Related Peptide) dans les motoneurons suggère que ces peptides pourraient être impliqués dans la modulation de l'activité neuromusculaire, en conditions normales et/ou pathologiques. Le système urotensinergique présente donc un potentiel clinique énorme dans la prévention et le traitement de différentes pathologies. Des études précliniques ont ainsi montré les effets bénéfiques des antagonistes de l'UII dans diverses maladies. Cependant, des études indiquent qu'il pourrait exister un autre récepteur de l'UII. En effet, l'UII a un pouvoir vasodilatateur dix fois plus important que son pouvoir vasoconstricteur, ce qui pourrait résulter d'une différence d'affinité du peptide pour deux récepteurs distincts, d'où l'intérêt de développer également des agonistes du système urotensinergique. Dans cette étude, nous décrivons la conception rationnelle de nouveaux agonistes peptidiques contraints de l'URP. Les différents analogues synthétisés ont ensuite été évalués dans divers systèmes pour évaluer leur profil pharmacologique; la première phase consistant à mesurer l'affinité de chaque analogue pour son récepteur puis à tester les composés capables de se lier dans un modèle *ex vivo* de contraction d'anneaux d'aorte de rat. Au cours de cette étude nous avons ainsi pu identifier plusieurs modifications permettant de générer de puissants analogues de l'URP. La conception de ligands agonistes et antagonistes du GPR14 devrait permettre à long terme de développer des applications thérapeutiques pour le traitement de certaines pathologies, cardiovasculaires et/ou neuromusculaires.