

## UNITÉ INSERM 691

Directeur : Catherine LLORENS-CORTES

**Neuropeptides centraux et régulations  
hydrique et cardiovasculaire**

*Central Neuropeptides and the  
Regulation of Body Fluid Homeostasis  
and Cardiovascular Functions*

**Collège de France**

11 Place Marcelin Berthelot

75 231 Paris Cedex 05

☎ : 01 44 27 16 63 / 67

☎ : 01 44 27 16 67

[beatrice.herbin@college-de-france.fr](mailto:beatrice.herbin@college-de-france.fr)

Unité créée en partenariat avec l'Université Paris VI  
Pierre et Marie Curie

Rattachée à l'Administration déléguée régionale  
Inserm Paris XII



## Projet scientifique

### I - Le Système rénine-angiotensine (SRA) cérébral.

Nous avons montré dans le cerveau, que l'aminopeptidase A (APA) et l'aminopeptidase N, étaient respectivement impliquées dans le métabolisme de l'angiotensine (Ang) II et de l'AngIII ; développé les premiers inhibiteurs spécifiques et sélectifs de l'APA, inexistant jusqu'à ce jour et identifié que le peptide effecteur du SRA cérébral est l'AngIII et non l'AngII, comme établi à la périphérie, qui stimule la sécrétion de vasopressine et exerce un effet stimulateur tonique sur le contrôle central 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. Dans cet objectif, nous avons développé le premier inhibiteur de l'APA capable de pénétrer dans le cerveau, d'inhiber l'APA cérébrale, de bloquer la formation de l'AngIII cérébrale et de normaliser la PA dans un modèle expérimental d'HTA dépendante du sel après injection

intraveineuse. Notre projet consiste à développer de nouveaux inhibiteurs de l'APA, puissants et sélectifs capables de passer la BHE après administration par voie orale, comme antihypertenseurs centraux. Les molécules produites seront évaluées pour leur capacité à inhiber l'APA, à bloquer l'activité du SRA cérébral et à diminuer la PA dans différents modèles animaux d'HTA expérimentale.

### II-Le système apélinergique

En recherchant un récepteur spécifique de l'AngIII, nous avons cloné à partir d'une banque d'ADNc de cerveaux de rat un RCPG 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. Récemment, nous avons caractérisé pharmacologiquement le récepteur de l'apéline, montré pour la première fois dans le cerveau la présence des neurones apélinergiques et des ARNms du récepteur de l'apéline et établi que l'apéline et son récepteur sont co-exprimés avec la vasopressine (AVP) dans les neurones magnocellulaires.

Nous avons également 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 d'optimiser la sécrétion systémique d'AVP et de diminuer au maximum la diurèse. Ces données suggèrent que l'apéline puisse constituer un inhibiteur naturel de l'effet anti-diurétique de l'AVP. Finalement, nous avons montré que l'apéline injectée par voie systémique diminue la

pression artérielle. Ces données suggèrent que l'apéline pourrait être impliquée dans le contrôle de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaires. A l'heure actuelle aucun agoniste ou antagoniste du récepteur de l'apéline n'a été développé. Obtenir de telles molécules devrait permettre d'explorer si ce peptide antagoniste de la vasopressine est susceptible de devenir un médicament aquarétique utile dans le traitement de pathologies comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et les sécrétions inappropriées d'AVP.

## Retombées attendues en santé publique

20% de la population souffre d'hypertension artérielle (HTA) et dans 90% des cas la cause est inconnue. Des traitements efficaces basés sur l'inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) systémique, soit en inhibant la formation de l'angiotensine II par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion soit en bloquant les récepteurs de l'angiotensine II de type 1 ont été développés. Cependant lors de ces traitements, des effets secondaires comme la toux, due à une dégradation moins importante de la substance P ou de la bradykinine ou une détérioration de la fonction rénale en cas de sténose des artères rénales peuvent aussi apparaître. De plus certains cas d'HTA à rénine basse (baisse de l'activité du SRA systémique) et à taux de vasopressine élevée sont résistants aux traitements classiques par les inhibiteurs du SRA systémique, notamment l'HTA des

Africains Américains (33% de cette population est hypertendue). L'ensemble de ces données souligne l'intérêt de développer de nouveaux traitements comme les inhibiteurs de l'APA visant une nouvelle cible et surtout un mode d'action différent de ceux déjà établis, qui soit adapté au type d'hypertension, ici à l'HTA dépendante du sel.

D'autre part, l'ensemble des données obtenues sur l'apéline montre que ce nouveau peptide vasoactif joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaires et suggère que le récepteur de l'apéline de par les effets inotrope positif, vasodilatateur et diurétique de son ligand, pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, et les états de rétention hydrique et/ou hydrosodée.

## Principales publications du laboratoire

- De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, Kordon C, Vaudry H, Moos F, Llorens-Cortes C.  
"Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release".  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(28):10464-9.  
Rozenfeld R, Muller L, Messari SE, Llorens-Cortes C.  
"The C-terminal domain of aminopeptidase A is an intramolecular chaperone required for the correct folding, cell surface expression, and activity of this monozinc aminopeptidase."  
J Biol Chem. 2004; 279(41): 43285-95.  
Fournie-Zaluski MC, Fassot C, Valentin B, Djordjijevic D, Reaux-Le Goazigo A, Corvol P, Roques BP, Llorens-Cortes C.

"Brain renin-angiotensin system blockade by systemically active aminopeptidase A inhibitors: a potential treatment of salt-dependent hypertension."  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(20): 7775-80.

- El Messari S, Iturrioz X, Fassot C, De Mota N, Roesch D, Llorens-Cortes C.  
"Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure."  
J Neurochem. 2004; 90(6): 1290-301.
- Rozenfeld R, Iturrioz X, Maigret B, Llorens-Cortes C.  
"Contribution of molecular modeling and site-directed mutagenesis to the identification of two structural residues, Arg-220 and Asp-227, in aminopeptidase A."  
J Biol Chem. 2002; 277(32): 29242-52.

### Mots clés

Cardiovasculaire, neuroendocrinologie.