

Pour diffusion immédiate

Communiqué de presse

Luxembourg, le 3 juin 2021

Une nouvelle étude fait progresser le traitement de la douleur chronique

Le LIH et RTI International mettent en avant le mode d'action de l'analgésique naturel conolidine et développent une nouvelle molécule aux propriétés pharmacologiques augmentées

S'appuyant sur leurs résultats de recherche préalables, des scientifiques du groupe « Immuno-Pharmacology and Interactomics » du « Department of Infection and Immunity » du Luxembourg Institute of Health (LIH), en collaboration avec le Center for Drug Discovery de RTI International (RTI), un institut de recherche à but non lucratif, ont démontré que la conolidine, un analgésique naturel dérivé de la fleur Tabernaemontana divaricata et traditionnellement utilisé en médecine chinoise, interagit avec le nouveau récepteur opioïde ACKR3 / CXCR7 qui régule les peptides opioïdes naturellement produits dans le cerveau. Les chercheurs ont également développé un analogue synthétique de la conolidine, le RTI-5152-12, qui montre une activité plus puissante sur le récepteur. Ces résultats, publiés le 3 juin dans la prestigieuse revue internationale « Signal Transduction and Targeted Therapy » (Nature publishing group), font progresser la compréhension de la régulation de la douleur et ouvrent des voies thérapeutiques alternatives pour le traitement de la douleur chronique.

Les peptides opioïdes sont de petites protéines qui interviennent dans une variété de processus biologiques, y compris le soulagement de la douleur, l'euphorie, l'anxiété, le stress et la dépression, en interagissant avec quatre récepteurs classiques (des « interrupteurs moléculaires ») dans le cerveau. Le Dr Andy Chevigné, chef du groupe de recherche « Immuno-Pharmacology and Interactomics », et son équipe avaient précédemment identifié un nouveau récepteur opioïde atypique, « ACKR3 », ayant une forte affinité pour divers opioïdes naturels ([Nature Communications, Meyrath et al. 2020](#)). ACKR3 « piège » les opioïdes sécrétés par le cerveau et les empêche d'interagir avec les récepteurs classiques, affaiblissant ainsi leur activité analgésique et agissant comme un régulateur du système opioïde.



Dans l'étude actuelle, les chercheurs ont identifié ACKR3 comme la cible de la conolidine, un alcaloïde aux propriétés analgésiques, en analysant plus de 240 récepteurs pour leur capacité à être activés ou inhibés par cette molécule.

« Nous avons confirmé que la conolidine interagit avec le nouveau récepteur opioïde ACKR3, tout en ne montrant aucune affinité pour aucuns des quatre autres récepteurs opioïdes classiques. Ce faisant, la conolidine bloque

ACKR3 et l'empêche de capturer les opioïdes naturellement sécrétés, ce qui augmente leur disponibilité pour interagir avec les récepteurs classiques. Nous pensons que ce mécanisme moléculaire est à la base des effets bénéfiques de ce médicament traditionnellement utilisé pour soulager la douleur », a expliqué le Dr Martyna Szpakowska, première auteur de la publication et scientifique au sein du groupe « Immuno-Pharmacology and Interactomics » du LIH.

Parallèlement à la caractérisation de l'interaction entre la conolidine et ACKR3, les deux équipes sont allées plus loin. Les scientifiques ont développé une variante modifiée de la conolidine – qu'ils ont appelée RTI-5152-12 – qui se lie exclusivement à ACKR3 avec une affinité encore plus élevée. Comme le LIH383, une molécule brevetée précédemment développée par le Dr Andy Chevigné et son équipe, RTI-5152-12 est supposé augmenter les niveaux de peptides opioïdes qui se lient aux récepteurs opioïdes classiques dans le cerveau, ce qui entraîne une activité analgésique majorée. Les équipes de recherche du LIH et de RTI ont conclu un accord de collaboration et déposé une demande de brevet conjointe en décembre 2020.

« La découverte d'ACKR3 en tant que cible de la conolidine met en avant davantage le rôle de ce nouveau récepteur dans la modulation du système opioïde et, par conséquent, dans la régulation de notre perception de la douleur », a déclaré le Dr Chevigné, auteur correspondant de la publication et chef du groupe de recherche « Immuno-Pharmacology and Interactomics » du LIH.

« Nos résultats pourraient également signifier que la conolidine, et potentiellement aussi ses analogues synthétiques, pourraient constituer un nouvel espoir pour le traitement de la douleur chronique et de la dépression, d'autant plus que la conolidine entraîne moins d'effets secondaires – à savoir la dépendance, la tolérance et les troubles respiratoires – typiquement associés aux opioïdes couramment utilisés, comme la morphine et le fentanyl ».

« Notre travail pourrait donc jeter les bases pour le développement d'une nouvelle classe de médicaments avec un mécanisme d'action alternatif, contribuant ainsi à lutter contre la crise de santé publique liée à l'abus et à la dépendance croissants aux opioïdes », déclare le Dr Ojas Namjoshi, co-auteur de la publication et scientifique principal de l'étude chez RTI.

« Une fois de plus, nous nous sommes appuyés sur les résultats de notre excellente recherche fondamentale et nous les avons traduits en applications concrètes avec des bénéfices tangibles pour les patients », a déclaré le professeur Markus Ollert, directeur du « Department of Infection and Immunity » du LIH. « Nous sommes reconnaissants au Fonds National de la Recherche (FNR), au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, ainsi qu'à la Commission Européenne pour leur soutien généreux ».

Financement et équipes de recherche

Cette étude a été soutenue par des fonds du Luxembourg Institute of Health (LIH), du Fonds National de la Recherche (Pathfinder « LIH383 », INTER/FWO « Nanokine » subvention 15/10358798, INTER/FNRS subvention 20/15084569, PoC « Megakine » 19/14209621, PRIDE 11012546 « NextImmune » et 14254520 « I2TRON »), par FRS-FNRS-Télévie (subventions 7.4593.19, 7.4529.19 et 7.8504.20) et par RTI International « Internal Research and Development Funds »

(attribué à O. Namjoshi). M. Meyrath et C. Palmer sont doctorants du Fonds National de la Recherche (bourses AFR-3004509 et AFR-14616593). C. Palmer fait partie du « Marie Skłodowska-Curie Actions - Innovative Training Networks » ONCORNET2.0 « ONCOgenic Receptor Network of Excellence and Training » (MSCA-ITN-2020-ETN). Les auteurs souhaitent remercier Manuel Counson pour son assistance technique.

L'étude a été réalisée en étroite collaboration avec le Center for Drug Discovery de RTI International (USA).

A propos du Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) est un institut de recherche public de pointe dans le domaine des sciences biomédicales. Bénéficiant d'une forte expertise en santé publique, en cancérologie, en maladies infectieuses et immunitaires, ainsi qu'en stockage et traitement d'échantillons biologiques, l'institut s'engage pour la santé de la population au travers de ses activités de recherche. Au LIH, les chercheurs travaillent dans le but de générer des connaissances sur les mécanismes des maladies humaines et contribuer ainsi à la mise au point de nouveaux diagnostics, de thérapies innovantes et d'outils efficaces pour une médecine personnalisée.

A propos du Department of Infection and Immunity

Le « Department of Infection and Immunity » du LIH mêle recherche basique et clinique-translationnelle pour comprendre les mécanismes complexes liés aux maladies infectieuses et inflammatoires, afin de découvrir de nouveaux outils de diagnostic, de prévention et de traitement des maladies humaines. S'appuyant sur un environnement de recherche hautement interdisciplinaire, la stratégie de recherche du « Department of Infection and Immunity » se concentre sur la découverte et la validation expérimentales, faisant le lien avec l'application clinique et les développements technologiques pour répondre aux besoins médicaux majeurs non résolus dans les domaines de l'inflammation (tel que les allergies, l'asthme, l'auto-immunité), le cancer et les maladies infectieuses (le SIDA, la rougeole, la rubéole, la grippe et la COVID-19).

A propos de RTI International

RTI International est un institut de recherche indépendant à but non lucratif dédié à l'amélioration de la condition humaine. Les clients comptent sur nous pour répondre aux questions qui exigent une approche objective et multidisciplinaire - une approche qui intègre l'expertise dans les sciences sociales et de laboratoire, l'ingénierie et le développement international. Nous croyons en la promesse de la science et nous sommes inspirés chaque jour à tenir cette promesse pour le bien des personnes, des communautés et des entreprises du monde entier. Pour plus d'informations, visitez www.rti.org.

Contacts scientifiques:

Dr Andy Chevigné
Group Leader, Immuno-Pharmacology and Interactomics
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: andy.chevigne@lih.lu

Dr Ojas Namjoshi
Research Scientist, Center for Drug Discovery
RTI International
E-mail: onamjoshi@rti.org

Dr Martyna Szpakowska
Scientist, Immuno-Pharmacology and Interactomics

Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: martyna.szapowska@lih.lu

Contact de presse :

Arnaud D'Agostini

Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-524
E-mail: arnaud.dagostini@lih.lu