

CANNALICOCA

Equipe 1 : S Lotersztajn, U 955, Coordinateur
 Equipe : P Desreumaux, U995
 Equipe : C Pavoine, U955



LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE: UNE NOUVELLE CIBLE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES (ANR GENOPATH 2006-2009)

CONTEXTE

Le système cannabinoïde comprend des récepteurs spécifiques, CB1 et CB2, des ligands exogènes (dérivés de la marijuana) et endogènes (endocannabinoïdes), et des enzymes de synthèse et de dégradation de ces endocannabinoïdes. Des études précliniques ont mis en évidence les propriétés anti-inflammatoires du récepteur CB2. Notamment, l'efficacité des agonistes du récepteur CB2 a été démontrée dans le traitement de l'athérosclérose, de la fibrose hépatique, de l'ostéoporose et de la sclérose en plaques, suggérant que les molécules ciblant ce récepteur pourrait offrir de nouvelles perspectives dans le traitement des maladies inflammatoires.

L'inflammation chronique joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie alcoolique du foie, la colite inflammatoire et l'insuffisance cardiaque, en contribuant à la nécrose tissulaire et en activant la fibrogenèse. Identifier des molécules contrôlant l'inflammation constitue donc une stratégie thérapeutique de choix dans le traitement de ces pathologies. Cependant, les traitements anti-inflammatoires existants sont limités par leur efficacité, leurs effets secondaires et/ou leur coût élevé.

OBJECTIFS

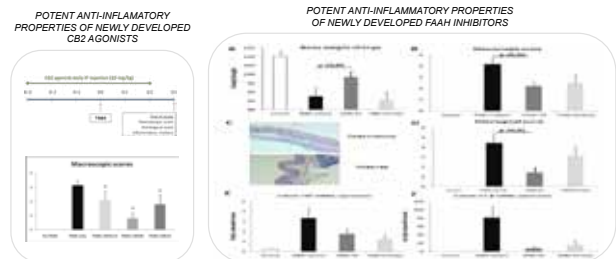
L'objectif des trois équipes était d'évaluer si l'utilisation d'agonistes du récepteur CB2 pouvait représenter une stratégie commune pour le traitement de la maladie alcoolique du foie, des maladies inflammatoires de l'intestin et l'insuffisance cardiaque.

RESULTATS

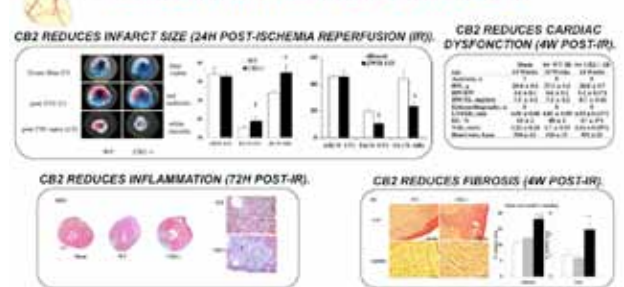
METHODES

L'étude de l'impact du système cannabinoïde sur la réaction inflammatoire a été réalisée dans des modèles expérimentaux de maladie alcoolique du foie (modèle modifié de Lieber de Carli) et d'inflammation hépatique (hépatite induite par le CCl4), de colite inflammatoire (colite induite par administration intrarectale de TNBS, ou par administration orale unique (5%) ou répétée (2,5%) de DSS) et d'insuffisance cardiaque (induite par ischémie reperfusion) chez la souris normale, traitée ou non par des agonistes du récepteur CB2. Des souris invalidées pour le récepteur CB2 ont été utilisées en parallèle. La sévérité de la maladie développée chez la souris sauvage a été comparée à celle de la souris traitée par l'agoniste du récepteur CB2, ou à celle de la souris KO CB2.

Equipe 2: P Desreumaux INTESTINAL ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF CB2.



Equipe 3: C. Pavoine CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF CB2.



CONCLUSION-PERSPECTIVES

Le récepteur CB2 joue un rôle bénéfique dans la maladie alcoolique du foie, la colite inflammatoire et l'insuffisance cardiaque, par des mécanismes communs, notamment en réduisant l'étendue des lésions, l'inflammation et la fibrose associée à ces pathologies. Nos résultats apportent de nouvelles perspectives communes pour le traitement de la maladie alcoolique du foie, les maladies inflammatoires de l'intestin et de l'insuffisance cardiaque, basées sur l'utilisation d'agonistes CB2.

PUBLICATIONS VALORISATION

Beneficial paracrine effects of Cannabinoid receptors on liver injury and regeneration. Teixeira-Clerc, F, Belot, MP, Manin, S, Deveaux, S, Cadouat, T, Chobert, MN, Louvet, A, Body-Malapel, M, Zimmer, A, Tordjmann, T, Mallat, A and Lotersztajn S. *Hepatology*, 52(3):1046-59.

CB2 receptors as new therapeutic targets for liver disease. Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F, Julien B, Deveaux V, Ichigotani Y, Manin S, Tran-Van-Nhieu J, Karsak M, Zimmer A, Mallat A. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):286-9.

Endocannabinoids and liver disease. 1. Endocannabinoids and their receptors in the liver. Mallat A, Lotersztajn S. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Jan; 294(1):G9-G12.

The cannabinoid receptor type 2 promotes cardiac myocyte and fibroblast survival and protects against ischemia/reperfusion-induced cardiomyopathy. Defer N, Wan J, Soukran R, Escoubet B, Perier M, Caramelle P, Manin S, Deveaux V, Bourin MC, Zimmer A, Lotersztajn S, Pecker F, Pavoine C. *FASEB J*. 2009 Feb 26.

4-Chloro-1,4-dihydroquinolines as selective CB2 cannabinoid receptor ligands: structural insights into the design of a novel inverse agonist series. El Bakali J, Muccioli GG, Renault N, Pradal D, Body-Malapel M, Djouna M, Hamiaux L, Andzejak V, Desreumaux P, Chavatte P, Lambert DM, Millet R. *J Med Chem*. 2010 Nov 25;53(22):7918-31.

New FAAH inhibitors based on 3-carboxamide-5-aryl-isoxazole scaffold that protect against experimental colitis. Andzejak V, Muccioli GG, Body-Malapel M, El Bakali J, Djouna M, Renault N, Chavatte P, Desreumaux P, Lambert DM, Millet R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, in Press.

Lotersztajn S, Mallat, A, Louvet, A, Teixeira-Clerc F. Use of agonists of the CB2 receptor for the manufacture of a composition useful for the treatment of alcoholic liver disease, demande européenne Numéro de dépôt : EP09305700.8 Date de dépôt : 23 juillet 2009, demande étendue à l'international en juillet 2010

J. El Bakali, M. Body-Malapel, N. Renault, G.C. Muccioli, P. Chavatte, P. Desreumaux, D.M. Lambert, R. Millet. 1,4-Dihydroquinolines derivatives and their uses. Brevet Européen (2009) déposé le 20 Mai 2009, N°09290377.2

CONTACT :

Sophie.lotersztajn@inserm.fr
 pdesreumaux@hotmail.com
 Catherine.pavoine@inserm.fr

