



Information presse

Paris, le 14 décembre 2000

Découverte d'une activité spontanée naturelle d'un récepteur à l'histamine dans le cerveau *perspectives pour le traitement des troubles cognitifs*

Dans certaines conditions, les récepteurs biologiques sont actifs même en l'absence de molécules activatrices ou "agonistes". Toutefois cette activité spontanée, dite "constitutive", n'était jusqu'à présent connue que pour des systèmes artificiels ou mutés. L'équipe Inserm de Jean-Michel Arrang (unité Inserm 109, dirigée par Jean-Charles Schwartz, Paris) montre pour la première fois l'existence d'une activité spontanée naturelle d'un récepteur normal dans le cerveau. Il s'agit d'un récepteur au rôle physiologique important, le récepteur "H₃" à l'histamine, qui "freine" la libération d'histamine, un neurotransmetteur-clé qui stimule les processus d'éveil, d'attention et de cognition. Cette découverte, publiée dans la revue *Nature*, ouvre une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des troubles cognitifs.

L'histamine est un neurotransmetteur qui joue un rôle décisif dans la stimulation des processus d'éveil, d'attention et de vigilance ; elle stimule également la libération d'hormones hypophysaires (vasopressine, ocytocine, hormones de réponse au stress...), inhibe la prise alimentaire ainsi que la transmission de certains messages douloureux. Elle possède également une action anti-convulsivante. L'histamine exerce ces effets en se liant à trois types de récepteurs à la surface de certains neurones cérébraux : les récepteurs H₁, H₂ et H₃. Ces trois types de récepteurs relaient l'activité de l'histamine et d'autres molécules activatrices ("agonistes"), à l'intérieur de la cellule, en se couplant à des "protéines G". Le récepteur H₃, en particulier, situé sur les terminaisons des neurones histaminergiques, agit comme un "frein" à la fabrication et à la libération de l'histamine par ces mêmes neurones.

L'existence d'une activité spontanée (ou "activité constitutive") des récepteurs biologiques, c'est-à-dire d'une activité qui se manifeste même en l'absence de tout agoniste, est un concept qui n'était jusqu'à présent connu que pour des récepteurs "recombinants" exprimés en très forte densité à la surface des cellules, ou bien pour des récepteurs ayant subi des mutations à l'origine de maladies. Pour la première fois, l'équipe Inserm de Jean-Michel Arrang et Jean-Charles Schwartz (unité Inserm 109 « Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire », Paris) met en évidence une activité constitutive naturelle ("physiologique") d'un récepteur normal situé dans le cerveau : le récepteur H₃ à l'histamine, découvert en 1983 par cette même équipe.

Quelques notions de base sur les récepteurs biologiques méritent d'être rappelées. Tout d'abord, l'étude de l'activité de ces récepteurs n'a été permise que grâce à la mise au point, par des équipes de chimistes, de molécules synthétiques ou "ligands".

Il était jusqu'alors admis que ces ligands se lient aux récepteurs soit pour les stimuler ("agonistes"), soit pour les bloquer sans pour autant avoir d'effet par eux-mêmes ("antagonistes"). Le travail publié dans *Nature* montre que les choses sont en fait plus complexes. L'activité constitutive du récepteur H₃ traduit en effet l'existence, au sein de la population de récepteurs, d'un certain pourcentage de récepteurs spontanément actifs, c'est-à-dire qui sont spontanément couplés aux protéines G, même en l'absence d'histamine ou d'agonistes. Dans ce schéma, outre les agonistes et antagonistes déjà définis, une nouvelle classe de ligands prend toute son importance : les agonistes inverses. Ces molécules abrogent l'activité spontanée du récepteur en le stabilisant sous sa forme inactive, c'est-à-dire non couplée aux protéines G.

En ce qui concerne le récepteur H₃, les chercheurs parisiens ont mis en évidence, chez le rat, l'existence de son activité spontanée naturelle à la fois *in vitro*, sur des coupes ou des membranes isolées de cerveau, et *in vivo*, chez l'animal vivant, en montrant que des agonistes inverses de ce récepteur suppriment cette activité spontanée, ce qui entraîne une forte augmentation de la libération d'histamine (car le frein qu'exerce le récepteur H₃ sur cette libération est levé). En revanche, l'effet d'un "antagoniste neutre", le proxyfan (mis au point par l'équipe allemande de Walter Schunack), est beaucoup plus modeste. En effet, ce type de composé occupe le récepteur sans induire d'effet propre : il bloque l'effet des agonistes et des agonistes inverses, mais ne supprime pas l'activité spontanée du récepteur et n'a donc que peu d'effet sur la libération d'histamine.

Les conséquences de cette découverte pour la mise au point de médicaments sont importantes. Puisque l'histamine est un pivot des mécanismes d'éveil et d'attention, les déficits cognitifs liés au vieillissement (maladie d'Alzheimer...) ou à la schizophrénie, par exemple, pourraient être traités à l'aide d'agonistes inverses du récepteur H₃, qui seuls augmentent fortement la libération d'histamine. De plus, puisque le récepteur H₃ est également présent dans d'autres systèmes neuronaux (neurones à noradrénaline, sérotonine, dopamine, glutamate, GABA, acétylcholine...), où son activité spontanée naturelle pourrait jouer un rôle important, le champ d'action thérapeutique de ces agonistes inverses du récepteur H₃ pourrait être étendu à de nombreux autres domaines où ces systèmes interviennent. Par ailleurs, si cette première mise en évidence d'un récepteur spontanément actif concerne le récepteur H₃, il n'est pas exclu que d'autres récepteurs soient dans le même cas et que de nouveaux types de médicaments (agonistes inverses) plus puissants que ceux dont nous disposons, puissent être mis au point dans divers domaines.

> Pour en savoir plus

• Source

High constitutive activity of native H₃ receptors regulates histamine neurons in brain.

Séverine Morisset (1), Agnès Rouleau (1), Xavier Ligneau (2), Florence Gbahou (1), Joël Tardivel-Lacombe (1), Holger Stark (3), Walter Schunack (3), Robin Ganellin (4), Jean-Charles Schwartz (1) & Jean-Michel Arrang (1).

(1) Unité Inserm 109, Centre Paul Broca, Paris.

(2) Laboratoire Bioprojet, Paris.

(3) Institut für Pharmazie, Freie Universität, Berlin, Allemagne.

(4) Department of Chemistry, University College London, Londres, Royaume-Uni.

Nature, 2000, 14 décembre 2000, vol 408, n°814 : 8 60-64

• Contacts chercheurs

Jean-Michel Arrang et Jean Charles Schwartz

Unité Inserm 109 « Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire »

Tél : 01 40 78 92 79 fax : 01 45 80 72 93 Mél : arrang@broca.inserm.fr