

Synthèse de nouveaux dérivés de la séquence minimale de la neurotensine pour le traitement de la douleur

Decaens Jonathan

2^{ème} année de doctorat

Equipe Synthèse de Biomolécules Fluorées

Laboratoire COBRA Mont-Saint-Aignan

La synthèse de cyclopropane fluoré est aujourd'hui un axe important de notre laboratoire. Depuis 2012, notre équipe est capable de synthétiser des acides aminés non naturels incluant un motif cyclopropanique fluoré. Afin de valoriser ces travaux, une collaboration entre l'équipe « Synthèse de Biomolécules Fluorées » du Pr. Philippe Jubault du laboratoire COBRA de Mont-Saint-Aignan et l'équipe du Dr. Florine Cavelier de « l'Institut des Biomolécules Max Mousseron » de Montpellier a été mise en place. Cette collaboration a pour but d'introduire des cyclopropanes fluorés dans la séquence minimale de la neurotensine.

Afin de pallier les problèmes des antidouleurs classiques (effets secondaires, dépendance...), la neurotensine ainsi que ses deux récepteurs NTS1 et NTS2 s'avèrent être de bonnes cibles pour le traitement de la douleur. En effet, les effets secondaires sont minimes comparés aux autres médicaments et la neurotensine est un analgésique plus puissant que la morphine. Le récepteur NTS2 ne provoque pas d'effets secondaires contrairement au récepteur NTS1. Néanmoins, la neurotensine est un polypeptide qui se dégrade vite *in vivo*, il faut donc modifier sa structure afin d'augmenter sa stabilité métabolique. Notre collaboration a donc pour objectif la synthèse de peptidomimétique de la neurotensine afin d'augmenter leur sélectivité envers le récepteur NTS2 (pas d'effets secondaires) et d'accroître leur stabilité métabolique.

Un premier cyclopropane fluoré a été introduit dans la séquence minimal de la neurotensine ce qui a entraîné une augmentation de la sélectivité en faveur du récepteur NTS2. Ce premier résultat était très encourageant et d'autres cyclopropanes ont été synthétisés pour introduction dans cette séquence afin d'obtenir le meilleur compromis activité/sélectivité.

C'est dans ce contexte que je suis allé à Montpellier durant deux semaines pour apprendre la synthèse peptidique sur phase solide. Cette technique permet d'obtenir rapidement un polypeptide avec une seule purification finale. J'ai pu ainsi synthétiser quatre peptides dérivés de la neurotensine qui seront prochainement testés afin de mesurer leurs sélectivités et activités biologiques envers les deux récepteurs NTS1 et NTS2.