

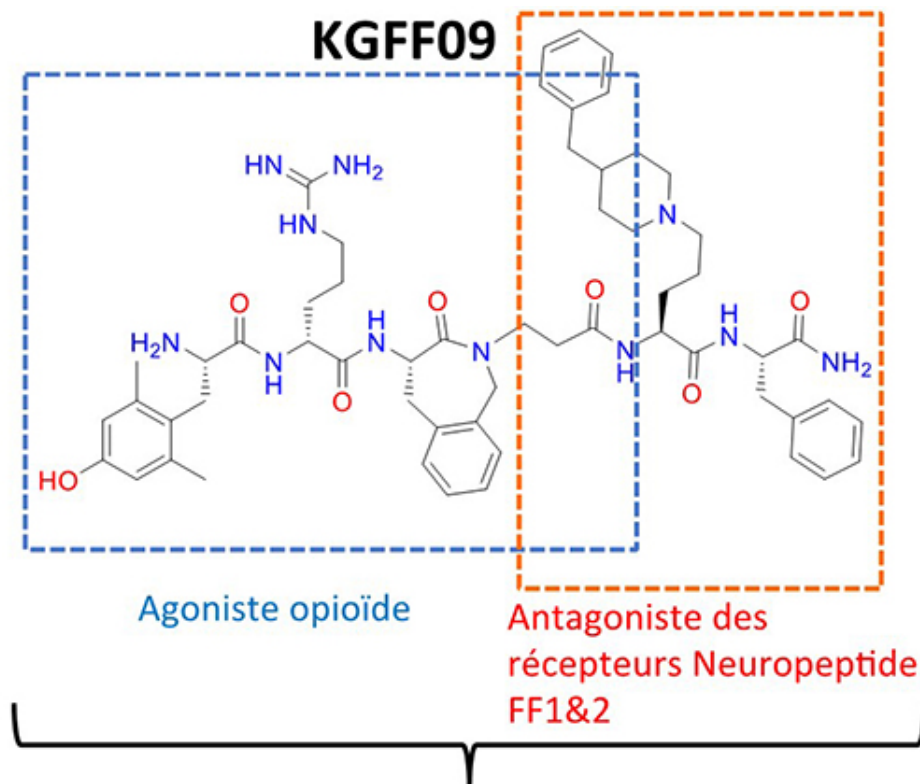
## Vers une analgésie sans tolérance

**Une collaboration internationale impliquant deux équipes strasbourgeoises a permis d'identifier un nouveau composé analgésique opioïde puissant mais avec des effets secondaires atténués. Ce travail a été publié le 26 avril dans la revue *Pain*.**

Découvrir un anti-douleur dépourvu d'effets secondaires, c'est le graal recherché par de nombreuses équipes académiques et l'industrie pharmaceutique. En effet, les opiacés comme la morphine, dont l'action analgésique est liée principalement à sa capacité à activer le récepteur opioïde mu, sont encore aujourd'hui les molécules les plus utilisées en clinique et ce malgré de très nombreux effets secondaires à court et à long terme comme la dépression respiratoire, la constipation, la tolérance (diminution de l'effet analgésique au cours du temps) et la dépendance.

Une collaboration internationale impliquant l'équipe de Frédéric Simonin du Laboratoire de Biotechnologie et Signalisation Cellulaire et l'équipe de Frédéric Bihel du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique vient d'identifier un nouveau composé à dualité d'action: agoniste mu biaisé - antagoniste des récepteurs du neuropeptide FF (NPFF1 et NPFF2), qui présente un effet analgésique puissant avec des effets secondaires atténués. A l'aide de cellules exprimant de manière hétérologue les récepteurs mu ou NPFF1/2, les chercheurs ont montrés que ce composé (le KGFF09) est capable d'inhiber la production d'AMP cyclique via le récepteur mu de manière aussi efficace qu'un agoniste mu de référence mais conduit à un recrutement de l'arrestine nettement plus faible. Cette caractéristique biaisée a été décrite comme particulièrement intéressante pour limiter les effets secondaires aigus (dépression respiratoire, constipation) des agonistes du récepteur mu. Par ailleurs, Le KGFF09, contrairement aux agonistes mu classiques, présente également la capacité de bloquer efficacement les récepteurs du neuropeptide FF, dont l'activation est associée au développement des effets secondaires chroniques (tolérance, dépendance) des opiacés. En comparant systématiquement le KGFF09 au composé parent (KGOP1) qui est un agoniste mu non biaisé sans composante NPFF, les chercheurs ont pu montrer chez la souris que ce composé présentait une activité analgésique aiguë puissante, de longue durée et produisant moins de dépression respiratoire que le KGOP1. Par ailleurs, sa composante antagoniste des récepteurs NPFF limite fortement le développement de la tolérance analgésique et de la dépendance physique observées avec le KGOP1.

Ces propriétés font de cette molécule un candidat tout à fait intéressant pour le développement de nouveaux analgésiques plus sûrs, plus efficaces et avec des effets indésirables à court et à long terme limités.



## Molécule analgésique avec des effets secondaires réduits

**Figure** : De par ses caractéristiques agoniste mu biaisé et antagoniste des récepteur NPPF, le KGFF09 présente une activité analgésique puissante avec des effets indésirables aigus et chroniques atténués.

© Frédéric Bihel & Frédéric Simonin



### En savoir plus

- [A bifunctional biased mu opioid agonist - neuropeptide FF receptor antagonist as analgesic with improved acute and chronic side effects](#)

Drieu la Rochelle A.#, Guillemyn K.#, Dumitrascuta M.#, Martin C., Utard V., Quillet R., Schneider S., Daubeuf F., Willemse T., Mampuy P., Maes B.U.W., Frossard N., Bihel F., Spetea M.\*, Simonin F.\* and Ballet S.\* (2018). [Pain](#). 2018 Apr 26. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001262. [Epub ahead of print]



### Contact chercheur

- [Frédéric Simonin](#)

Biotechnologie et Signalisation Cellulaire  
 UMR7242 CNRS – Université de Strasbourg  
 300 Boulevard Sébastien Brant  
 CS10413. 67412, Illkirch Cedex.  
 Tél. 03 68 85 48 75

Mise en ligne le 15 mai 2018