

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

SCD UNIV.LIMOGES



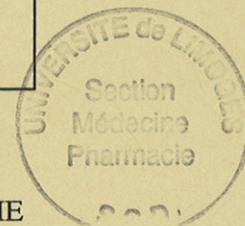
D 035 081786 8

ANNEE 1998

THESE N° 316/1

LES TACHYKININES :  
DONNEES RECENTES  
ET  
INTERET FUTUR EN THERAPEUTIQUE

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE



présentée et soutenue publiquement le : 29 juin 1998

Par Mademoiselle DENAUD Cécile

Née le 08/04/72 à Nantes (44)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur OUDART Nicole..... - Président

Docteur LAGORCE Jean-François..... - Juge

Docteur SOFEIR Maurice..... - Juge

Docteur VIGNOLES Philippe..... - Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel  
**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

<b>BENEYTOU</b> Jean - Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BERNARD</b> Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMCOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETAIRE GENERALE DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

A Madame OUDART Nicole  
Docteur es-sciences pharmaceutiques  
Professeur de Pharmacologie

Madame, recevez l'expression de ma haute gratitude pour avoir accepté la présidence de ce jury. La qualité de votre enseignement et votre dévouement sont un agréable souvenir pour les étudiants de pharmacie de Limoges.

A Monsieur LAGORCE Jean François  
Docteur es-sciences pharmaceutiques  
Maître de conférence en chimie organique  
Habilité à diriger des recherches.

Monsieur, votre présence parmi les membres du jury est un grand plaisir pour moi. Je vous remercie pour vos conseils et votre gentillesse au cours de mes études.

A Monsieur SOFEIR Maurice

Pharmacien

C.E.S Biochimie, Hématologie, Immunologie

Docteur es-sciences pharmaceutiques

Manager de projets système nerveux central

Monsieur, je vous exprime mon entière reconnaissance pour m'avoir guidée et encadrée durant la réalisation de ma thèse. Je vous remercie pour le tout le temps que vous avez consacré à ma formation pendant mon stage. Enfin, j'ajouterai que vous êtes un excellent et remarquable maître.

A Monsieur VIGNOLES Philippe

Docteur en Sciences

Maître de conférence en Biophysique - Informatique

Monsieur, merci, pour votre aide contre les caprices de "Microsoft" et pour m'avoir entre autres appris à me servir d'un e-mail !

A Mademoiselle RUDAZ Stéphanie  
Technicienne supérieure de secrétariat  
Secrétaire de Monsieur Sofeir

Mademoiselle, merci, la valeur de vos conseils et votre disponibilité  
m'ont permis de mener à bien ce travail.

A Mes parents

Qu'il trouvent ici l'expression de ma profonde affection. Je les remercie pour leur patience et pour avoir supporté mon "stress" durant toute mes études.

A Frédéric

Merci pour tes encouragements et pour les nombreuses relectures de cette thèse.

A toutes les personnes qui sont se sont impliquées dans cet ouvrage

A mes amis

# PLAN

## Introduction

### 1. Généralités

- 1.1 Définition
- 1.2 Historique
- 1.3 Origine moléculaire des tachykinines de mammifères
- 1.4 Récepteurs

### 2. Agonistes - Antagonistes

- 2.1 Localisation des récepteurs aux tachykinines de mammifères
- 2.2 Agonistes des tachykinines de mammifères
- 2.3 Antagonistes des tachykinines de mammifères

### 3. Effets biologiques des tachykinines de mammifères et potentiels thérapeutiques des antagonistes des tachykinines de mammifères

- 3.1 Actions biologiques des tachykinines de mammifères
- 3.2 Potentiels thérapeutiques des antagonistes des tachykinines de mammifères

## Conclusion

## Bibliographie

## Table des matières

## ABREVIATIONS

NKA : neurokinine A  
NKB : neurokinine B  
SP: substance P  
NK<sub>1</sub> : récepteur à la substance P  
NK<sub>2</sub> : récepteur à la neurokinine A  
NK<sub>3</sub> : récepteur à la neurokinine B  
PPTA : préprotachykinine A  
PPTB : préprotachykinine B  
Bzl : benzyl  
me : méthyl  
SPo.Me : substance P ortho-méthyl ester  
DAG : diacylglycérol  
IP<sub>3</sub> : inositol triphosphate

### **Acides aminés :**

Ala : alanine  
Arg : arginine  
Asn : asparagine  
Asp : acide aspartique  
Cys : cystéine  
Gln : glutamine  
Glu : acide glutamique  
Gly : glycine  
His : histidine  
Ile : isoleucine  
Leu : leucine  
Lys : lysine  
Met : méthionine  
Phe : phénylalanine  
Pro : proline  
Ser : sérine  
Thr : thréonine  
Try : tryptophane  
Tyr : tyrosine  
Val : valine

## INTRODUCTION

Les tachykinines représentent une des familles de peptides les mieux connues. Ce sont des neuromodulateurs qui partagent, au niveau de leur carboxyl terminal, la séquence d'acides aminés suivante : -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>.

Les principaux membres sont la substance P, la neurokinine A et la neurokinine B : la substance P fut le premier peptide de cette famille isolé en 1931 (Von Euler U. S. et Gaddum J. H.) ; la neurokinine A et la neurokinine B ont été mises en évidence dans les années 1980 (Maggio J. E. et coll., Kangawa et coll., 1983).

Les tachykinines, libérées à partir de terminaisons de fibres nerveuses, sont largement distribuées dans les systèmes nerveux central et périphérique où elles participent à la régulation de divers processus biologiques. Ces neuropeptides jouent un rôle ubiquitaire ; les effets centraux (transmission de la douleur, maladies du système nerveux central), digestifs (accroissement de la motilité digestive), bronchiques (bronchoconstriction et inflammation) et cutanés sont particulièrement étudiés aujourd'hui. Les actions de ces neuromodulateurs sont médiées par au moins trois récepteurs distincts : NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> et NK<sub>3</sub>. Les tachykinines endogènes interagissent sur tous ces récepteurs bien que la substance P, la neurokinine A et la neurokinine B aient respectivement une plus haute affinité pour NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> et NK<sub>3</sub>.

La recherche sur les tachykinines est devenue significative après la synthèse d'antagonistes peptidiques et non peptidiques. Depuis ces dernières décennies, de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont développé différentes séries chimiques d'antagonistes. Les études précliniques et cliniques, sur ces antagonistes dans différents modèles, laissent présager un certain nombre de potentiels thérapeutiques dans la douleur, l'asthme, les nausées et vomissements, la migraine, les maladies du système nerveux, les maladies inflammatoires....

# 1. GENERALITES

## 1.1 DEFINITION

Les tachykinines sont des neuromodulateurs, c'est-à-dire des substances capables de moduler la libération de neurotransmetteurs. Elles sont largement distribuées dans les systèmes nerveux central et périphérique et exercent de nombreuses activités biologiques à travers l'activation de récepteurs membranaires spécifiques.

Les tachykinines appartiennent à la famille des peptides qui ont en commun la même séquence d'acides aminés, -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, au niveau de leur carboxyl terminal. X est un acide aminé soit aromatique (Phénylalanine, Tyrosine), soit aliphatique (Valine). Le *tableau 1* met en évidence les différences structurales des tachykinines des mammifères et des non mammifères.

La substance P a été la première tachykinine isolée (Von Euler U. S et Gaddum J. H., 1931). Depuis, de nombreuses tachykinines ont été mises en évidence chez les mammifères (neurokinines A et B..) et les non mammifères (physalémine, élédoisine, kassinine...).

Le terme tachykinine provient de la similitude pharmacologique de ces peptides avec les bradykinines (médiateurs de l'inflammation). Cependant, leur rapidité d'action sur la contraction des muscles lisses de l'iléon du cobaye est plus importante (tachy : rapide) par opposition aux bradykinines (brady : lent). La racine « kinine » est synonyme de polypeptide hypotensif contractant la plupart des muscles lisses (Schachter M. et Thain E. M., 1954 ; Webster M. E. 1970 ).

**Tableau 1 : Structure des tachykinines**

Tachykinines	Séquences
<u>Chez les mammifères</u>	
Substance P <sup>(1)</sup>	-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-PHE-Phe-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Neurokinine A (NKA) <sup>(2)</sup>	-His-Lys-Thr-Asp-Ser-PHE-Val-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Neurokinine B (NKB) <sup>(3)</sup>	-Asp-Met-His-Asp-Phe-PHE-Val-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
<u>Chez les non mammifères</u>	
Scyliorhinine I <sup>(4)</sup>	-Ala-Lys-Phe-Asp-Lys-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Scyliorhinine II <sup>(4)</sup>	-Ser-Pro-Ser-Asn-Ser-Lys-Cys-Pro-Aso-Gly-Pro-Asp-Cys-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub> <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"> <math>\overbrace{\hspace{10em}}^{\text{S}}</math> </div>
Physalémine <sup>(5)</sup>	-pGlu-Ala-Asp-Pro-Asn-Lys-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Lys <sup>5</sup> Thr <sup>6</sup> physalémine <sup>(6)</sup>	-pGlu-Ala-Asp-Pro-Lys-Thr-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Upéroléine <sup>(7)</sup>	-pGlu-Pro-Asp-Pro-Asn-Ala-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
SP-like peptide <sup>(8)</sup>	-[-Asp-Ile-Pro-Lys-Pro-Asp-Gln-PHE-Phe-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub> ]
Hylambatine <sup>(9)</sup>	-Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-Asp-Arg-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Entéro-hylambatine <sup>(8)</sup>	-Asp-Pro-Pro-Asn-Pro-Asp-Arg-PHE-Tyr-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Phyllomédusine <sup>(5)</sup>	-pGlu-Asn-Pro-Asn-Arg-PHE-Ile-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Glu <sup>2</sup> Pro <sup>5</sup> - kassinine <sup>(9)</sup>	-Asp-Glu-Pro-Lys-Pro-Asp-Gln-PHE-Val-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Kassinine <sup>(7)</sup>	-Asp-Val-Pro-Lys-Ser-Asp-Gln-PHE-Val-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Entéro-kassinine <sup>(8)</sup>	-Asp-Glu-Pro-Asn-Ser-Asp-Gln-PHE-Val-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Elédoisine <sup>(10)</sup>	-pGlu-Pro-Ser-Lys-Asp-Ala-PHE-Ile-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>
Arg <sup>3</sup> -substance P <sup>(11)</sup>	-Arg-Pro-Arg-Pro-Gln-Gln-PHE-Phe-GLY-LEU-MET-NH <sub>2</sub>

(1) Von Euler U. S. et Gaddum J. H. (1931) ;

(2) Maggio J. E. et coll., (1983) ;

(3) Kangawa K. et coll., (1983) ;

(4) Colon J. M. et coll., (1986) ;

(5) Erspamer V. et coll., (1964), Anastasi A. et Falconieri-Erspamer G. (1970) ;

(6) Nakajima T. et coll., (1980) ;

(7) Anastasi A. et coll., (1975, 1977) ;

(8) Melchiorri P. et Negri L. (1984) ;

(9) Yasuhara T. et coll., (1981) ;

(10) Erspamer V. (1949) ;

(11) Colon J. M. et coll., Regul. Pepti. (1988).

## 1.2 HISTORIQUE

Voilà plus de 70 ans que la première tachykinine, la substance P, a été découverte.

L'historique des tachykinines est résumé dans le tableau 2.

Tout commence dans les années 30, quand une substance dotée d'une activité hypotensive et spasmogénique, différente de celle de l'acétylcholine (Ach) dans la contraction du jéjunum du lapin, est découverte par Von Euler U. S. et Gaddum J. H. (1931). Ce composé a été extrait à partir du système nerveux entérique de l'intestin et des neurones primaires afférents du cerveau de l'équin. Cependant, quarante années ont été nécessaires pour que cette molécule, appelée substance P, soit séquencée.

Deux décennies plus tard, Erspamer V. et coll., (1949) ont mis en évidence, à partir d'extraits de glandes salivaires postérieures d'un octopus méditerranéen, *Eledone moschata*, une molécule pourvue d'activités hypotensive et sialagogue. Ces activités n'étaient pas attribuées à des substances connues. Cette molécule, l'élédoisine, a été reconnue en tant que nouveau polypeptide possédant certaines homologues avec la substance P. Ce fut le premier peptide séquencé par Erspamer V. et Anastasi A. en 1962.

Quelques années plus tard, le même groupe de recherche purifia et séquença des peptides provenant d'amphibiens, la physalémine et la phyllo médusine (Erspamer V. et coll., 1964 ; Anastasi A. et Falconieri-Erspamer G., 1970). Ces substances partagent les mêmes spectres d'activité biologique et de structure chimique que l'élédoisine.

A la fin des années 60, Leeman S. E. et Hammerschlag R. (1967) découvrirent un peptide sialogène, extrait de l'hypothalamus du bovin, non antagonisé par des substances anticholinergiques et anti-adrénergiques. Ce peptide purifié, appelé dans un premier temps « sialogène », était la substance P et fut séquencé trois ans plus tard (Chang M. M. et Leeman S. E., 1970 ; Chang M. M. coll., 1971). En 1972, la substance P, provenant de racines

dorsales de la moelle épinière de bovin, fut redécouverte par Otsuka M. qui la nomma « dorsal root peptide ».

En 1971, Erspamer V. avance l'hypothèse que les peptides des mammifères et des non mammifères partagent la même séquence d'acides aminés -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> au niveau du carboxyl terminal.

Durant vingt ans, les travaux sur la substance P se développèrent aux dépens des autres tachykinines. A cette époque, les chercheurs pensaient que cette substance était la seule tachykinine de mammifères. Pendant cette même période, de nombreuses tachykinines, provenant de la peau des amphibiens, ont été trouvées.

Ce n'est qu'en 1983, que des groupes de chercheurs s'intéressèrent aux autres tachykinines des mammifères. Maggio J. E. et son équipe (1983) découvrirent un nouveau cation peptidique, extrait de la moelle épinière du bovin, avec une valine en position X. Cette molécule fut appelée substance K car sa structure était l'homologue de celle de la tachykinine des amphibiens, la kassinine. En 1983, le chercheur Kimura S. nomma également ce nouveau peptide, substance K, et le séquença dans la même année. Un autre groupe de chercheurs trouva le même peptide dans la moelle épinière du porc ; ce neuromodulateur qu'il appela neurokinine  $\alpha$  était doté d'une activité spasmogénique dans l'iléon du cobaye. Il découvrit aussi l'anion de ce peptide, la neurokinine  $\beta$ . Dans le même temps, Kangawa K. et coll., (1983) mirent en évidence cet anion et le nommèrent neuromédine K.

En 1984, Minamino N. et coll., redécouvrirent la substance K et l'appelèrent neuromédine L. Nawa H. et coll., (1983) travaillèrent sur la structure du gène de la substance P ; ils révélèrent que la séquence de l'ARN messenger, provenant du striatum du bovin, code pour les substances P et K.

En 1986, Conlon J. M. et coll., ont mis en évidence deux nouvelles tachykinines : Scyliorhinine I et Scyliorhinine II, extraites à partir de roussettes. Cette même équipe, en

1988, au moyen d'essais immunologiques, révéla une tachykinine appelée Arginine<sup>3</sup>-substance P trouvée dans l'intestin du poulet ; cette substance possède la même structure que la substance P, excepté en position 3 où la lysine est remplacée par l'arginine.

A la fin des années 1980, le comité de nomenclature (Jordan C. C et Oehme P., 1985 ; Henry J. L., 1987) décida d'attribuer un nom commun aux mêmes substances découvertes par les différents chercheurs, afin d'éviter toute confusion. Ainsi la substance K, la neuromédine L et la neurokinine  $\alpha$  devinrent la neurokinine A. La neuromédine K et la neurokinine  $\beta$  furent appelées neurokinine B. En ce qui concerne les appellations pour les récepteurs, plusieurs classifications ont été proposées mais toutes ont été abandonnées en raison de leur manque de précision et de leur risque de confusion.

**Tableau 2 : Découverte des tachykinines**

Date de la découverte	Nom des chercheurs	Tachykinines
1931	Von Euler U. S. et Gaddum J. H.	Substance P
1949	Ersparmer V. et coll.	Elédoisine
1962	Ersparmer V. et Anastasi A.	Séquençage de l'élédoisine
1964	Ersparmer V. et coll.	Physalémine, phyllomédusine
1970	Anastasi A. et Falconieri-Esparmer G.	
1967	Leeman S. E. et Hammerschlag R.	Substance P
1970	Leeman S. E. et Chang M. M.	Séquençage de la substance P
1971	Chang M. M. et coll.	
1972	Otsuka M.	Substance P
1983	Maggio J. E. et coll.	Substance K
1983	Kimura S. et coll.	Séquençage de la substance K
1983	un groupe de chercheur	Neurokinines $\alpha$ et $\beta$
1983	Kangawa K. et coll.	Neuromédine K
1983	Nawa H. et coll.	Structure du gène de la substance P
1984	Minamino N. et coll.	Neuromédine L
1986	Conlon J. M. et coll.	Scylorkinines I et II
1988	Conlon J. M. et coll.	Arg <sup>3</sup> - Substance P

### 1.3 ORIGINE MOLECULAIRE DES TACHYKININES DES MAMMIFERES

Les tachykinines des mammifères sont exprimées à partir de deux gènes distincts :

- Gène « SP/ NKA »
- Gène «NKB »

Le gène « SP/ NKA » produit trois « SP-ARN messagers » :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ARN messagers préprotachykinines A (PPT A.) qui résultent d'épissages alternatifs et de la transcription du gène primaire.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  PPT A. sont obtenus après une translation de l'ARN messenger et se différencient par leur nombre d'exons :

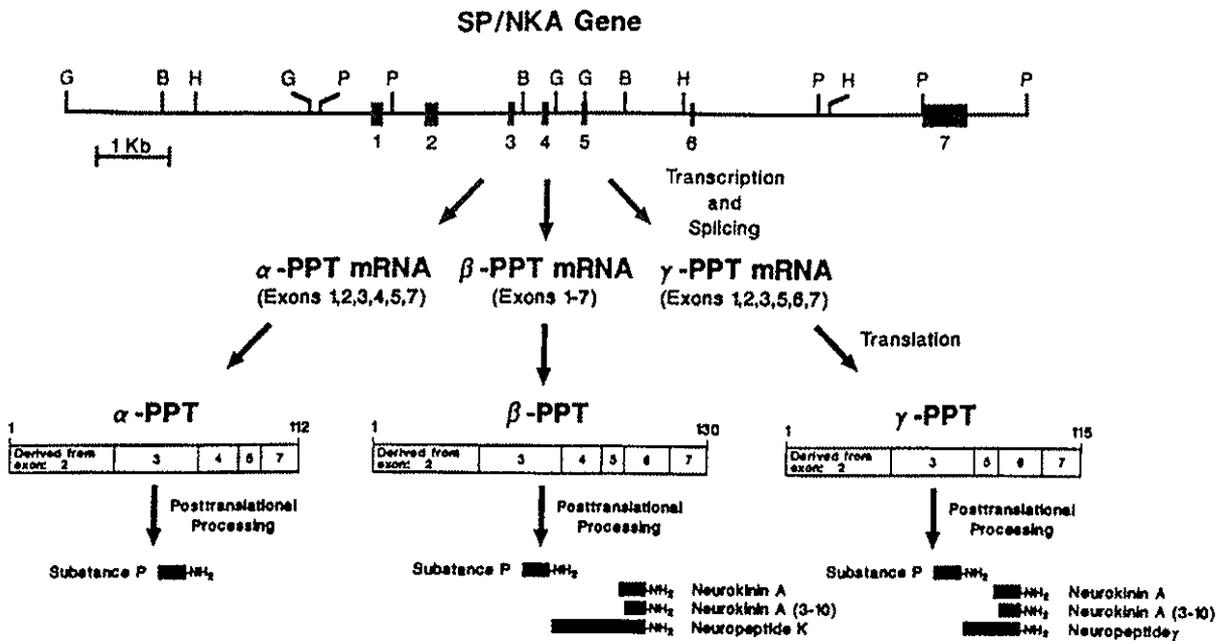
- $\alpha$  PPT A. ne possède pas l'exon 6 ;
- $\beta$  PPT A. possède tous les exons du gène, 7 au total ;
- $\gamma$  PPT A. ne possède pas l'exon 4.

$\alpha$  PPT A. code seulement pour la substance P au niveau de l'exon 3 tandis que  $\beta$  PPT A. et  $\gamma$  PPT A. expriment la NKA (exon 6) et la substance P (exon 3). La *figure 1* illustre schématiquement l'origine de la substance P et de la NKA.

A la suite du processus de transcription, le gène « NKB » donne un ARN messenger préprotachykinine B (PPT B.) qui, après une translation, fournit le PPT B. Le PPT B. contient deux séquences de peptides : une neurokinine B (exon 5) et un peptide non tachykinine constitué des acides aminés 50 et 79 du PPT B.

Le PPT A. et le PPT B. ont une structure très proche ; ils pourraient provenir d'un gène ancestral commun. Les tachykinines acquièrent leur spécificité à travers des mécanismes cellulaires comme les épissages alternatifs du gène primaire, la duplication des gènes, et les différentes expressions des gènes dupliqués (Helke C. J. et coll., 1990 ; Krause J. E. et coll., 1989 ; Nakanishi S. 1987).

**Figure 1** : Origine de la substance P et de la neurokinine A (Helke C. J. et coll., 1990)



#### 1.4 RECEPTEURS

Les premiers travaux datent des années 1980 où plusieurs groupes de chercheurs mirent en évidence deux classes de récepteurs « SP-P » et « SP-E ». Ces récepteurs se distinguaient par leur activité biologique. La substance P et la physalémine, agissaient principalement sur les récepteurs « SP-P » tandis que les récepteurs « SP-E » répondaient à l'élédoisine et à la kassinine (Lee C. M. et coll., 1982).

Après la découverte des neurokinines A et B, certains auteurs avaient avancé l'hypothèse que ces deux nouveaux peptides agissaient sur les récepteurs « SP-E ». Dans le même temps, Laufer R. et coll., (1985) proposaient une nouvelle classe de récepteurs, « SP-N », pour laquelle la neurokinine B présente la plus haute affinité par rapport aux autres tachykinines.

Lors d'un colloque à Montréal, en 1986, une dénomination commune était adoptée pour les récepteurs aux tachykinines des mammifères, mis en évidence par différents groupes de chercheurs (Buck S. H. et coll., 1984 ; Lee C. M. et coll., 1986 ; Laufer R. et coll., 1986 ; Regoli D. et coll., 1987 ; Maggi C. A. et coll., 1987). Cette appellation reste en vigueur aujourd'hui : NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub> remplacent respectivement « SP-P », « SP-E », « SP-N ».

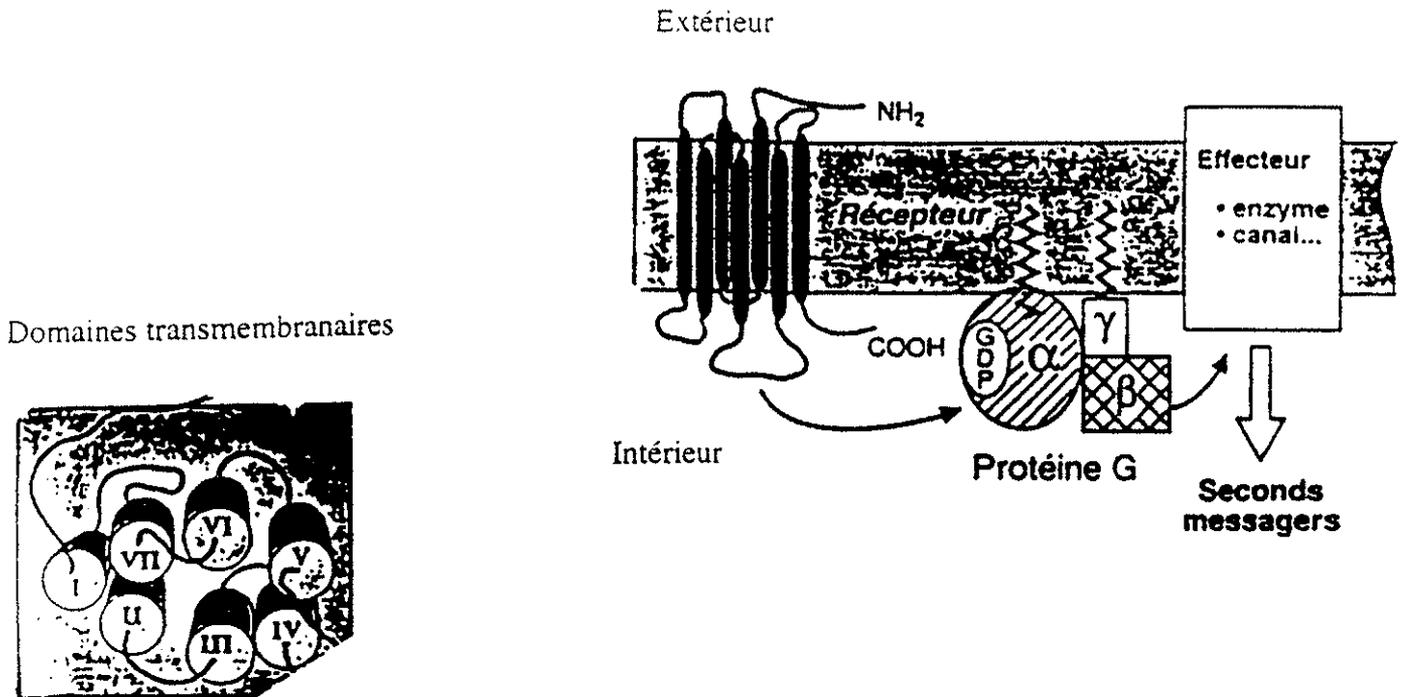
La haute affinité de la substance P, des tachykinines NKA et NKB pour leur récepteur respectif NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub>, est essentiellement due à la séquence au niveau du carboxyl terminal.

Il faut noter que la substance P stimule préférentiellement les récepteurs NK<sub>1</sub> mais elle possède aussi une plus faible affinité pour les récepteurs NK<sub>2</sub> et NK<sub>3</sub>. Il en est de même pour NKA et NKB qui peuvent stimuler les autres récepteurs qui ne leur sont pas propres.

Chez les mammifères, ces récepteurs sont activés par les tachykinines endogènes (substance P, NKA, NKB) mais ils peuvent l'être aussi par des agonistes synthétiques peptidiques. Quant aux antagonistes synthétiques peptidiques et non peptidiques, ils bloquent les différents types de récepteurs selon leur affinité et leur structure chimique.

Plusieurs chercheurs notamment Nakanishi S. (1991) ont travaillé sur la biochimie des récepteurs aux tachykinines et ont montré que ces trois récepteurs sont associés à la « superfamille » des protéines G caractérisées par sept domaines transmembranaires, illustrée sur la *figure 2*.

**Figure 2 : Localisation de la protéine G (Bockaert J., 1995)**



Les structures des récepteurs des tachykinines des mammifères ont été étudiées par de nombreuses équipes dans les années 90. Les récepteurs NK<sub>1</sub>, représentés sur la *figure 3*, sont de nature protéique comprenant un résidu de 407 acides aminés. Ils ont été isolés à partir des extraits suivants :

- Cerveau et glandes salivaires du rat (Yokota Y. et coll., 1989 ; Hershey A. D. et Krause J. E., 1990) ;
- Lignée lymphoblastique IM-9 et poumon humain (Takeda Y. et Krause J. E., 1991 ; Gerard N. P. et coll., 1991 ; Hopkins B. et coll., 1991) ;
- Génome des souris (Sundelin J. B. et coll., 1992).

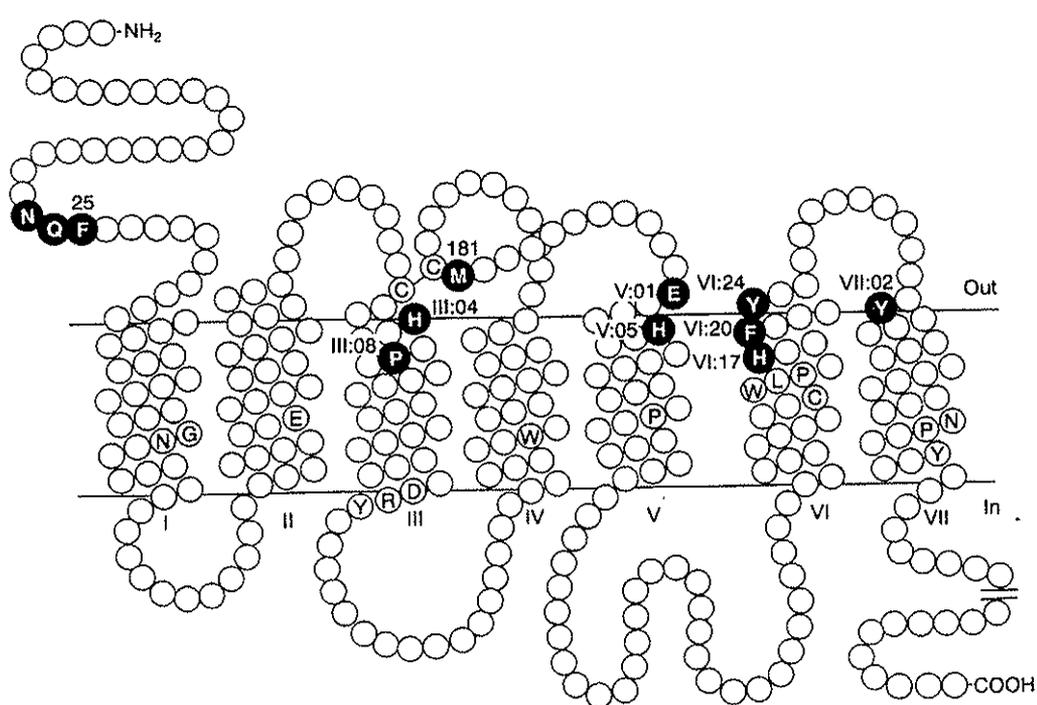
Il existe plusieurs structures de récepteurs NK<sub>2</sub> selon l'endroit où ils ont été isolés :

- Récepteurs protéiques de 384 acides aminés dans l'estomac du bovin (Masu Y. et coll., 1987) ;
- Récepteurs protéiques de 390 acides aminés dans l'estomac du rat (Sasai Y. et Nakanishi S., 1989) ;
- Récepteurs protéiques de 398 acides aminés dans la trachée et le jéjunum de l'homme (Gerard N. P. et coll., 1990 ; Kris R. M. et coll., 1991) ;
- Récepteurs protéiques de 384 acides aminés dans le génome de la souris (Sundelin J. B. et coll., 1992).

Deux types de récepteurs NK<sub>3</sub> ont été isolés :

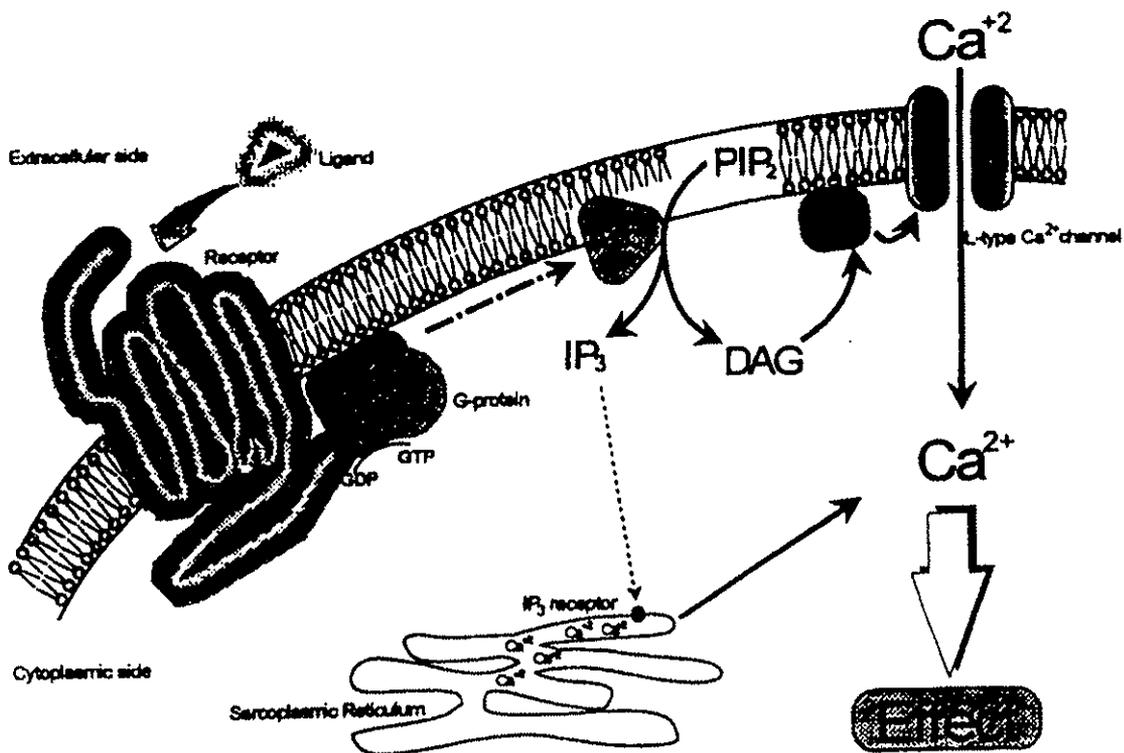
- Récepteurs protéiques de 452 acides aminés extraits du cerveau du rat (Shigemoto R. et coll., 1990)
- Récepteurs protéiques de 465 acides aminés extraits du cerveau humain (Buell G. et coll., 1992).

**Figure 3** : Structure du récepteur NK<sub>1</sub> (Maggi C. A. et Schwartz T. W., TIPS, 1997)



Plusieurs travaux ont montré que les récepteurs aux tachykinines, stimulés, activent la phospholipase C qui transforme le phosphatidyl inositol biphosphate en inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>) et diacylglycérol (DAG). L'IP<sub>3</sub> agit sur des récepteurs spécifiques dans le réticulum sarcoplasmique pour libérer du calcium intracellulaire tandis que le DAG agit par l'intermédiaire de la protéine kinase C pour ouvrir un canal calcium de type L dans la membrane plasmatique (*figure 4*). La phospholipase C est le principal effecteur intracellulaire des récepteurs aux tachykinines mais dans certaines cellules, ces récepteurs sont couplés à l'activation ou à l'inhibition de l'adénylcyclase (Narumi S. et Maki Y., 1978 ; Yamashita K. et coll., 1983 ; Laniyonu A. et coll., 1988).

**Figure 4 : Mécanisme d'action des récepteurs stimulés**  
(Khawaja A. M. et Duncan F. R., 1996)



## 2. AGONISTES - ANTAGONISTES

### 2.1 LOCALISATION DES RECEPTEURS AUX TACHYKININES DE MAMMIFERES

Les récepteurs NK<sub>1</sub> sont largement distribués dans les systèmes nerveux central et périphérique tandis que les récepteurs NK<sub>2</sub> et NK<sub>3</sub> sont respectivement dominants dans le système périphérique et dans le cerveau. Ils peuvent être localisés sur des neurones, dans la névroglie, dans le plexus mésentérique, dans les fibroblastes, ainsi que dans des cellules des muscles lisses. Les récepteurs peuvent être retrouvés aussi dans des cellules impliquées dans l'inflammation et les réactions immunitaires.

Les méthodes de biochimie, les techniques d'autoradiographie, l'utilisation de ligands radioactifs et plus récemment l'expression des ARN messagers des récepteurs ont contribué à la détermination de la distribution des récepteurs illustrée dans le tableau 3.

### 2.2 AGONISTES DES TACHYKININES DE MAMMIFERES

#### 2.2.1 Tachykinines endogènes

Les tachykinines sont des neuromodulateurs, par conséquent des substances proches des neurotransmetteurs mais qui agiraient au niveau de la synapse d'une manière plus diffuse dans l'espace et dans le temps. Elles sont libérées au niveau des terminaisons sensibles nerveuses.

La substance P, les neurokinines A et B, dont les structures sont rappelées ci-dessous, sont largement distribuées dans les systèmes nerveux central et périphérique.

- Substance P : -Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>
- Neurokinine A : -His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>
- Neurokinine B : -Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>

Ces molécules sont impliquées dans de nombreuses actions biologiques par l'intermédiaire de la stimulation de leur récepteur respectif NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub>. Leurs effets sont extrêmement variés : transmission de la douleur, vasodilatation, contraction des muscles lisses, sécrétion salivaire, bronchoconstriction, activation du système immunitaire, inflammation neurogène, maladies du système nerveux central, etc... Les tachykinines font l'objet de recherches approfondies et chaque année, de nombreux articles sont publiés.

**Tableau 3 : Localisation des récepteurs des tachykinines de mammifères**

Localisation	Système nerveux central	Système nerveux périphérique
NK <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bulbe olfactif (rat)</li> <li>- striatum (rat)</li> <li>- locus coeruleus</li> <li>- moelle épinière (rat)</li> <li>- hypothalamus (rat)</li> <li>- nucleus accumbens (rat)</li> <li>- habenula (rat)</li> <li>- noyau interpedonculaire (rat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>tractus urinaire</b> vessie urinaire (cobaye, souris, hamster, rat)</li> <li>- <b>appareil respiratoire</b> épithélium des bronches (ferret) / poumon (cobaye) trachée (cobaye)</li> <li>- <b>vaisseaux et artères</b> artère carotide (chien) / endothélium de certaines artères et vaisseaux</li> <li>- <b>glandes</b> glandes submaxillaires (rat) / glandes sécrétoires glandes salivaires (rat)</li> <li>- <b>tractus gastro-intestinal</b> duodénum (rat) / colon (rat, cobaye) / intestin (cobaye) / iléon (rat)</li> <li>- <b>divers</b> canal déférent (cobaye) / genou (chien)</li> </ul>
NK <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- discrètes couches (II, IV) du cortex frontal (rat)</li> <li>- striatum (rat)</li> <li>- septum (rat)</li> <li>- cérébellum (rat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>tractus urinaire</b> vessie urinaire (souris, hamster, rat, chien, humain, bovin)</li> <li>- <b>appareil respiratoire</b> artère pulmonaire (lapin) trachée (cobaye, hamster) bronche (lapin, homme, cobaye)</li> <li>- <b>tractus gastro-intestinal</b> duodénum (rat) / colon (rat, homme, hamster) / intestin (cobaye) / iléon (cobaye, homme, rat) / estomac (bovin, hamster)</li> <li>- <b>divers</b> canal déférent (lapin, rat) / vésicule biliaire (cobaye)</li> </ul>
NK <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cortex cérébral (laminae IV, V du cortex frontopariétal, couches profondes, (souris, cobaye))</li> <li>- moelle épinière (rat, humain)</li> <li>- hippocampe (rat, humain)</li> <li>- habenula (rat)</li> <li>- noyau niger (humain)</li> <li>- hypothalamus (humain)</li> <li>- striatum (humain)</li> <li>- substance noire (rat)</li> <li>- aire ventriculaire tegmentale (rat)</li> <li>- noyau interpedonculaire (rat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>tractus urinaire</b> vessie urinaire (rat)</li> <li>- <b>vaisseaux et artères</b> veine portale (rat)</li> <li>- <b>tractus gastro-intestinal</b> iléon (cobaye) / neurone mésentérique et sous muqueuse (rat) / intestin, muscles longitudinaux et circulaires de l'intestin (cobaye, rat) / plexus mésentérique (cobaye) / colon (humain)</li> <li>- <b>divers</b> canal déférent (rat) / membrane corticale (rat) / utérus (rat) sphincter de l'iris (lapin) / genou (humain) / placenta (humain) / poumon (humain)</li> </ul>

Références du tableau :

Burcher E. et coll. (1986) ; Buck S. H. et coll. (1984) ; Burcher E. et Bornstein J. C. (1988) ; Laufer R. et coll. (1985) ; Burcher E. et Buck S. H. (1986) ; Burcher E. (1989) ; Buell G. et coll. (1992) ; Maggi C. A. et al., J. Autono. (1993) ; Munekata E. (1991) ; Hershey A. D. et coll. (1990) ; Tschuda K. et coll. (1990) ; Elde R. et coll. (1990).

*Note : dans ce tableau sont aussi pris en compte les ARN messagers des récepteurs.*

## 2.2.2 Tachykinines de synthèse : agonistes peptidiques

Les agonistes peptidiques synthétiques, répertoriés dans le tableau 4, ont subi des changements structuraux par rapport aux tachykinines endogènes. Les agonistes hexapeptidiques, heptapeptidiques et octapeptidiques : (SP-(6-11), NKA-(4-11) et NKB-(3-10)) proviennent respectivement de modifications de structure au niveau du fragment carboxyl terminal de la substance P, de la NKA et de la NKB. La puissance pharmacologique de ces peptides est similaire aux tachykinines endogènes (Dion S. et coll., 1987 ; Regoli D. et coll., 1987, 1984), mais ils montrent une meilleure sélectivité face aux récepteurs. La suppression du radical acide des tachykinines entraîne une perte d'activité sur divers organes contenant les récepteurs NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub>. L'amine terminale influencerait la conformation spatiale de la séquence de l'acide terminal et donc, la sélectivité aux récepteurs (Cascieri M. A. et coll., 1986).

Les agonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> sont capables d'activer les récepteurs aux tachykinines à des concentrations nanomolaires ou sub-nanomolaires.

La spécificité des agonistes des récepteurs NK<sub>2</sub> n'est pas absolue. Ils peuvent stimuler d'autres récepteurs à des concentrations de l'ordre de la micromole.

Les mécanismes d'action de l'interaction entre les récepteurs NK<sub>3</sub> et leurs agonistes synthétiques n'ont pas été beaucoup explorés. Cependant, Gether U. et coll., (1993) ont montré que la partie carboxyl terminal est le site d'interaction le plus probable.

Trois agonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> (**GR73632**), NK<sub>2</sub> (**GR64349**) et NK<sub>3</sub> (**senktide**) auraient été développés dans l'industrie pharmaceutique par le laboratoire Glaxo Wellcome mais tous seraient abandonnés aujourd'hui. Cet arrêt serait probablement lié au fait que les peptides sont des molécules qui ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et sont détruits au niveau de l'estomac par des peptidases. De plus, la synthèse chimique de tels composés est difficilement réalisable en industrie pharmaceutique.

**Tableau 4 : Agonistes peptidiques des tachykinines**

Agonistes peptidiques
<p><u>NK<sub>1</sub></u> :</p> <p>- [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]SP : -Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-<b>Sar</b>-Leu-<b>Met (O<sub>2</sub>)</b>-NH<sub>2</sub></p> <p>- [Glu<sup>6</sup>, Pro<sup>9</sup>]SP(6-11) : septide : Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-<b>pGlu</b>-Phe-Phe-<b>Pro</b>-Leu-Met-NH<sub>2</sub></p> <p>- SP-o.me : -Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-<b>o.Me</b></p> <p>- [D Pro<sup>4</sup> DTyr<sup>7,9,10</sup> Phe<sup>11</sup>]SP(4-11) : -Arg-Pro-Lys-<b>Pro</b>-Gln-Gln-<b>Tyr</b>-Phe-<b>Tyr-Tyr-Phe</b>-NH<sub>2</sub></p> <p>- GR73632 : -δ-aminovalery[Pro<sup>9</sup>, NMeLeu<sup>10</sup>]SP(7-11)</p>
<p><u>NK<sub>2</sub></u> :</p> <p>- [β Ala<sup>8</sup>]NKA(4-10) : -His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-β <b>Ala</b> -Leu-Met-NH<sub>2</sub></p> <p>- [Lys<sup>5</sup>, MeLeu<sup>9</sup>, Nle<sup>10</sup>]NKA (4-10) : -His-Lys-Thr-Asp-<b>Lys</b>-Phe-Val-Gly-<b>MeLeu-Nle</b>- NH<sub>2</sub></p> <p>. GR64349 : -[lys<sup>3</sup>, Gly<sup>8</sup>-R-γ-lactam, Leu<sup>9</sup>]NKA(3-10)</p>
<p><u>NK<sub>3</sub></u> :</p> <p>. succ[Asp<sup>6</sup>, NMePhe<sup>8</sup>]SP (6-11) : senktide : -Asp-Met-His-Asp-Phe-<b>Asp</b>-Val-<b>NMePhe</b> -Leu-Met-NH<sub>2</sub></p> <p>- [Pro<sup>7</sup>]NKB : -Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe- <b>Pro</b>-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub></p> <p>- [Me Phe<sup>7</sup>] NKB : -Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-<b>MePhe</b> Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub></p>

Les modifications apportées par rapport aux tachykinines endogènes des mammifères (confère *tableau 1*) sont soulignées en gras.

## 2.3 ANTAGONISTES DES TACHYKININES DE MAMMIFERES

### 2.3.1 *Antagonistes peptidiques*

#### 2.3.1.1 *Antagonistes peptidiques des récepteurs NK1*

La structure des premiers antagonistes fut basée sur la séquence des acides aminés de la substance P, la seule connue à l'époque (1970). Dans les années 80, des antagonistes de première génération, énumérés dans le *tableau 5*, ont été mis en évidence. Ils étaient pourvus d'effets secondaires tels que des effets neurotoxiques sur des neurones centraux, une intense dégranulation mastocytaire etc... Ces composés étaient peu puissants et peu sélectifs.

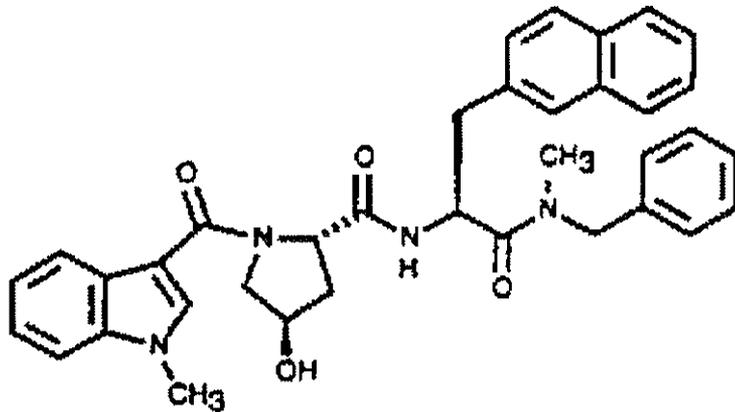
**Tableau 5 : Antagonistes peptidiques de première génération**

[D-Pro <sup>2</sup> D-Tyr <sup>7,9</sup> ]Substance P	Leander S. et coll., 1981
[D-Pro <sup>4</sup> D-Tyr <sup>7,9</sup> ]Substance P	Folkers K. et coll., 1984
[D-Arg <sup>1</sup> , D-Pro <sup>2</sup> , D-Trp <sup>7,9</sup> Leu <sup>11</sup> ] Substance P	
[D-Arg <sup>1</sup> , D-Trp <sup>7,9</sup> , Leu <sup>11</sup> ]Substance P (Spantide I)	

Une deuxième génération d'antagonistes fut développée afin d'améliorer la puissance pharmacologique et la sélectivité aux récepteurs. Ces antagonistes (tableau 6) sont dotés d'une plus haute affinité pour les récepteurs et dépourvus des effets secondaires rencontrés précédemment. Cependant, ils sont toujours de nature peptidique et ont donc des effets limités en raison de leur faible biodisponibilité et de l'instabilité de leur métabolisme. Toutefois, trois antagonistes seraient en développement : le **FK888**, le **PD154057** et le **FR113680**. Leur structure s'éloigne des tachykinines endogènes. Ils sont dotés d'un bon profil pharmacocinétique et peuvent être administrés, contrairement aux autres, par voie orale.

Le **FK888**, dont la structure est représentée sur la figure 5, bloque les agonistes exogènes et endogènes des tachykinines dans différents modèles *in vivo* (Fujii T. et coll., 1992 ; Murai M. et coll., 1993). Il provient d'une modification de l'agoniste [DPro<sup>4</sup>DTyr<sup>7,9,10</sup>Phe<sup>11</sup>]SP(4-11). C'est un dipeptide et le fragment « D-Tryp(CHO)-Phe Nme Bzl » se lie aux récepteurs. Il a une haute affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub> du cobaye et de l'homme. Cet antagoniste serait actuellement développé par les laboratoires Fujisawa au Japon et serait en phase II (Adis International, 1997). Les indications du FK888 seraient l'asthme et la bronchite chronique ; sa voie d'administration est per os.

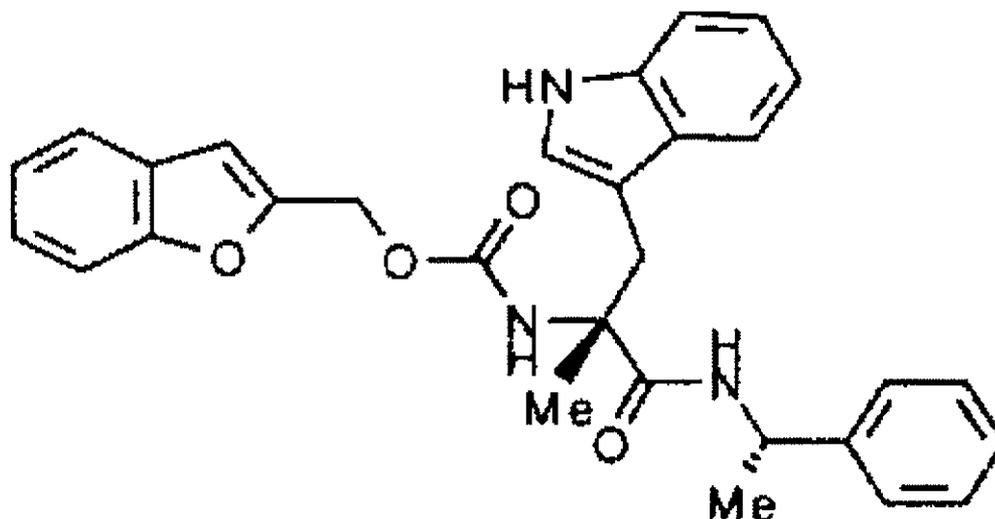
Figure 5 : FK888



Le **PD154057** est un dérivé peptidique (figure 6). Il a une haute affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub> du cobaye et de l'homme. C'est un puissant antagoniste, Il inhibe l'effet de la substance P ortho-méthyl (SP-o.me) responsable de contractions dans l'iléon du cobaye. Le PD154057 serait développé par les laboratoires Parke-Davis et Warner-Lambert comme anti-émétique, dans le traitement de la schizophrénie, de l'inflammation neurogénique associée à l'arthrite rhumatoïde, à l'asthme et à la migraine (Horwell D. C. 1996). Il serait actuellement en phase préclinique (Adis International, 1997 ).

Le **FR113680** (laboratoires Fujisawa) est un antagoniste compétitif et sélectif. Il inhibe la bronchoconstriction induite par la substance P chez le cobaye (Hagiwara D. et coll., 1992). Il empêche l'extravasation des protéines plasmatiques provoquée par l'inhalation de la fumée de cigarette, au niveau de la trachée du rat (Morimoto H. et coll., 1992). Ce produit serait au stade préclinique dans l'asthme (Addis International, 1997).

**Figure 6 : PD154057**



Quant aux peptides figurant dans le tableau 6, aucun d'entre eux ne serait en développement.

Le **L668169** est le premier peptide pourvu d'une sélectivité pour les récepteurs NK<sub>1</sub>. Ce peptide cyclique a été étudié par les laboratoires Merck Sharp and Dome dans les années 80.

Le **Spantide II** (Folkers K. et coll., 1990 ; Maggi C. A., Eur. J. Pharmacol., 1991 ) possède le fragment D-NicLys<sup>1</sup>-3-Pal<sup>3</sup>-D-Cl<sub>2</sub>Phe<sup>5</sup>-Asn<sup>6</sup>- par rapport au Spantide I (Tableau 5). Ceci lui confère une meilleure sélectivité et moins d'effets secondaires.

Les **GR82334** et **GR71251** (Hagan. R et coll., 1990, 1991) ont été développés par les laboratoires Glaxo. Le GR82334 est un décapeptide, dérivé de la physalémine mais plus sélectif que cette dernière.

**Tableau 6 : Antagonistes de seconde génération**

<p><b>L668169</b> : cyclo(Gly<sup>n</sup>,D-Tryp,<sup>n</sup>(NMe)Phe(R)Gly[ANC-2]Leu,Met)<sub>2</sub> <b>Spantide II</b> : [D-NicLys<sup>1</sup>,3-Pal<sup>3</sup>, D-Cl<sub>2</sub>Phe<sup>5</sup>, Asn<sup>6</sup>- D-Arg<sup>1</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup>]Substance P <b>GR82334</b> : [D-Pro<sup>9</sup>[spiro-γ-lactam]Leu<sup>10</sup>,Trp<sup>11</sup>]physalémine (1-11) <b>GR71251</b> : [D-Pro<sup>9</sup>[spiro-γ-lactam]Leu<sup>10</sup>,Trp<sup>11</sup>]SP</p>
---

### 2.3.1.2 Antagonistes peptidiques des récepteurs NK<sub>2</sub>

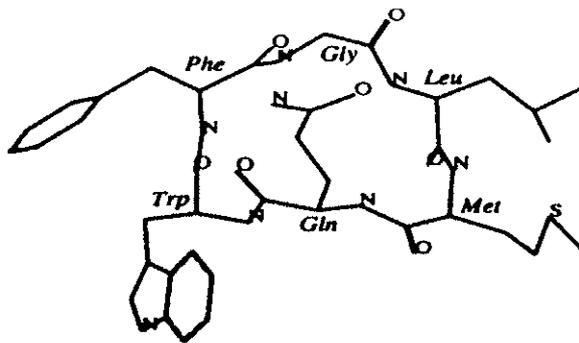
De nombreux antagonistes peptidiques (tableau 7) ont été mis en évidence. La cyclisation des chaînes linéaires des peptides apporte une plus haute affinité pour les récepteurs NK<sub>2</sub>.

Le premier exemple d'antagoniste, un hexapeptide cyclique, le **L659877**, est représenté sur la figure 7, (Mac Knight A. et coll., 1991). Ce composé serait en développement (laboratoires Merck Sharp and Dome). Il serait actuellement en phase préclinique, utilisé comme analgésique. Le produit **MEN10627** (figure 8), dérivé du L659877, est le plus puissant des antagonistes peptidiques, comparable au SR48968, antagoniste non peptidique des récepteurs NK<sub>2</sub> (Maggi C.A. et coll., 1994 ; Patacchini R. et coll., 1994). Il est également très sélectif et a une longue durée d'action *in vivo* après une administration intranasale et intraduodénale (Maggi C.A. et coll., 1994). Cet antagoniste serait développé en préclinique par les laboratoires Menari dans l'asthme (Adis International, 1997). Le **MEN10207** (Rovero P. et coll., 1990), produit des laboratoires Menari, est obtenu à partir de substitutions au niveau de la structure de base des agonistes NKA (4-11). Ce composé peut induire un effet agoniste partiel, selon la nature du résidu carboxyl terminal. La substitution de l'arginine par la lysine, à la position 10 du MEN10207, donnant le **MEN10376**, réduit de 100 fois l'effet agoniste (Maggi C. A et coll., Pharmac. Exp., 1991). Rovero P. et coll. (1989) ont étudié le rôle des trois D-Tryptophane (« D-Trp ») présents dans les structures chimiques du MEN10207 et MEN10376. Les conclusions de cette étude ont montré que la présence des trois « D-Trp » est nécessaire pour la sélectivité et l'affinité aux récepteurs. Le D-Tryptophane en position 6, confère l'affinité tandis qu'en position 9, il est responsable de la sélectivité. Le troisième « D-Trp » semblerait avoir une fonction intermédiaire entre l'affinité et la sélectivité.

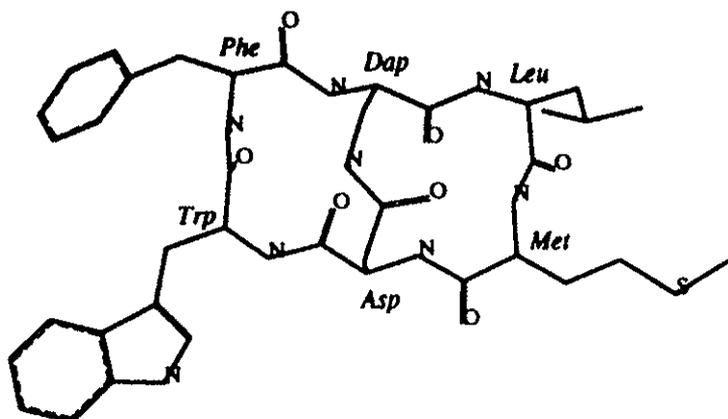
Les laboratoires Merrell Dow ont synthétisé un pseudopeptide cyclique, **MDL29913** (Van Giersbergen P. L. M. et coll., 1991). Il dérive du L659877 et possède la liaison amide réduite des analogues de la bombésine [Y(CH<sub>2</sub>NH)] (Coy D. H. et coll., 1988).

Un autre composé **PD147714** (Guard S. et coll., 1993), représenté sur la *figure 9*, a été développé pour améliorer l'activité du L659877. Il est doté d'une haute affinité et sélectivité pour les récepteurs NK<sub>2</sub>. La stratégie utilisée par les laboratoires Parke-Davis / Warner-Lambert pour découvrir cet antagoniste fut basée sur l'identification de fragments peptidiques endogènes et sur l'optimisation de la chaîne des acides aminés et des groupements carboxyl et amine terminaux.

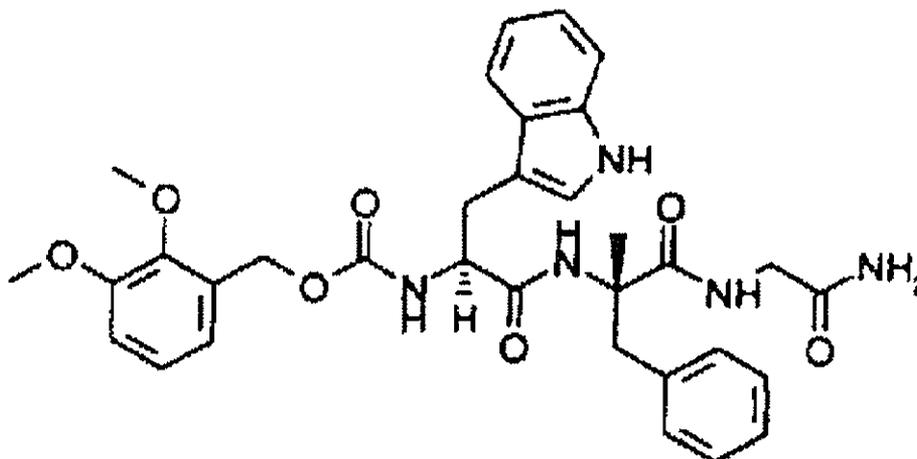
**Figure 7 : L659877**



**Figure 8 : MEN10627**



**Figure 9 : PD147714**



**Tableau 7 : Antagonistes peptidiques NK<sub>2</sub>**

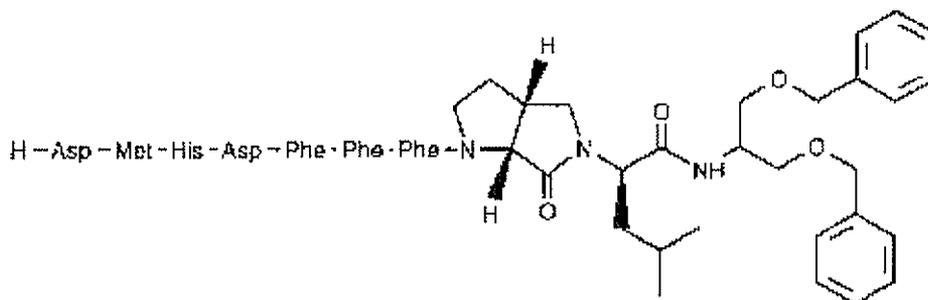
<p><b>L659877</b> : cyclo (Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met) <b>MEN 10207</b> : [Tyr<sup>5</sup>, DTrp<sup>6,8,9</sup>, Arg<sup>10</sup>]NKA(4-10) <b>MEN 10376</b> : [Tyr<sup>5</sup>, DTrp<sup>6,8,9</sup>, Lys<sup>10</sup>]NKA(4-10) <b>MDL 29913</b> : cyclo[Leu-ψ-(CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>)-Leu-Gln-Trp-Phe-Gly] <b>PD147714</b> : (2,3-diOMe-Z)-(S)Trp(S)αMePheGlyNH<sub>2</sub></p>
--

### 2.3.1.3 Antagonistes peptidiques des récepteurs NK<sub>3</sub>

Peu d'antagonistes peptidiques sont décrits dans la littérature.

Le **GR138676** (Stables J. M. et coll., 1993) est capable de bloquer les récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>3</sub>. C'est un puissant antagoniste compétitif des récepteurs NK<sub>3</sub> chez le rat et chez l'homme (Stables J. M. et coll., 1994). Malgré son affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub>, il fut utilisé pour caractériser les récepteurs NK<sub>3</sub>. Sa structure est illustrée sur la figure 10.

**Figure 10 : GR138676**



Les laboratoires Parke-Davis et Warner-Lambert ont développé le **PD157672**. Il est dérivé du dipeptide Boc (S) Phe(S)PheNH<sub>2</sub> et a une haute affinité pour les récepteurs humains ainsi que pour ceux du cobaye. C'est un antagoniste compétitif (Boden P. et coll., 1994).

### ***2.3.2 Antagonistes non peptidiques***

Deux stratégies, le « screening aléatoire » et le « rationnel drug-design », sont utilisées pour mettre en évidence les antagonistes non peptidiques des tachykinines.

Le « screening aléatoire » est basé sur un criblage d'une bibliothèque de composés en utilisant différents essais biologiques, dont le plus fréquent est l'usage des radioligands.

Le « rationnel drug-design » est le développement d'un composé, chef de file, à partir d'une liaison peptidique connue. Cette technique est moins développée.

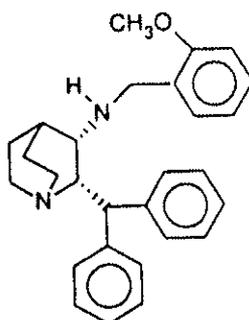
#### ***2.3.2.1 Antagonistes non peptidiques des récepteurs NK<sub>1</sub>***

De nombreux antagonistes non peptidiques ont été découverts au cours de ces dernières années. Il devint nécessaire de synthétiser des structures non peptidiques pour améliorer la biodisponibilité, élaborer des formes orales et élargir les indications au niveau du système nerveux central. Parmi ces antagonistes, on distingue plusieurs familles chimiques.

☞ *Dérivés du 2-benzhydrylquinuclidine :*

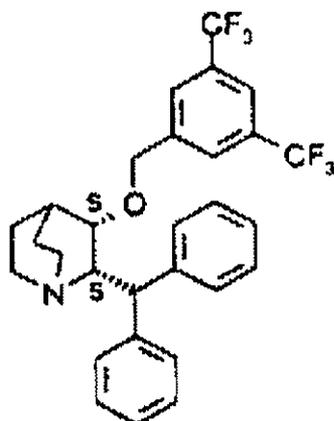
Le **CP96345** (*figure 11*) est le premier antagoniste non peptidique décrit (Snider R. M. et coll., 1991). Il fut découvert par la technique du « screening aléatoire ». Il a une haute affinité pour les récepteurs des humains, des cobayes, des rongeurs, des bovins et des lapins. A des concentrations micromolaires, il produit des effets non spécifiques et interagit avec les canaux calciques de type N et L et les canaux sodiques « voltage dépendant » (Caesar M. et coll., 1993). Il est stéréosélectif et son énantiomère est inactif. Ce produit est développé par le laboratoire Pfizer et serait actuellement en phase I (Adis International, 1997) mais d'autres sources (Giardina G. A. M. et coll., 1997) mentionnent l'arrêt de son développement. Ses potentiels thérapeutiques seraient les suivants : anti-inflammatoire, analgésique, neuroleptique, tranquillisant et anti-asthmatique.

**Figure 11 : CP96345**



A partir de la structure du CP96345, les laboratoires Merck ont proposé plusieurs formules dont le **L709210** (*figure 12*). Son développement n'aurait pas dépassé la phase I.

**Figure 12 : L709210**

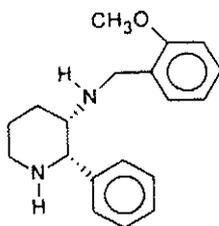


Le rôle du groupement 2- Benzhydryl a été exploré (Lowe J. A. et coll., 1994 ; Swain C. J. et coll., 1995). Ces travaux ont montré que le caractère aromatique du benzène est impliqué dans l'interaction avec le récepteur NK<sub>1</sub>.

#### ↳ *Diamines substituées :*

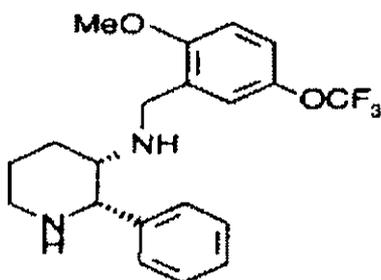
Le remplacement du groupement 2- benzhydryl quinuclidine du CP96345 par un noyau 2-phénylpipéridine forme le composé **CP99994** (*figure 13*). Cet antagoniste a une plus haute affinité et sélectivité que le CP96345. L'interaction avec les canaux calciques est plus faible par rapport aux antagonistes précédents. Le CP99994 (Mac Lean S. et coll., 1993) aurait été développé, par les laboratoires Pfizer jusqu'en phase II dans les maladies asthmatiques mais sans succès. Ceci serait probablement lié à sa faible biodisponibilité après une administration orale (Lowe J. A., 1996 ; Fahy J. V. et coll., 1995). A la dernière mise à jour de la base de données Adis International (1997), ce produit serait étudié dans les indications suivantes : la toux (phase préclinique), les vomissements (phase préclinique), la douleur (phase préclinique) et les arythmies (phase préclinique).

**Figure 13 : CP99994**



Pour augmenter la biodisponibilité du CP99994, Pfizer a remplacé ce produit par le **CP122721**, représenté sur la *figure 14*. Ce nouveau composé possède un groupement trifluorométhoxy en position 5 sur le noyau du CP99994. Son affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub> est trois fois plus élevée que celle du CP99994. En revanche, ce produit interagit de façon significative avec les canaux calciques, ce qui compromet ses applications thérapeutiques. Cependant, son activité anti-émétique, évaluée par Kris M. G. et coll. (1996), donne des résultats satisfaisants. Ce produit serait aussi développé comme anti-pyrétique en phase préclinique (Adis International, 1997).

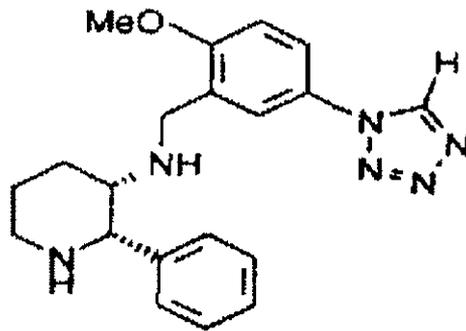
**Figure 14 : CP122721**



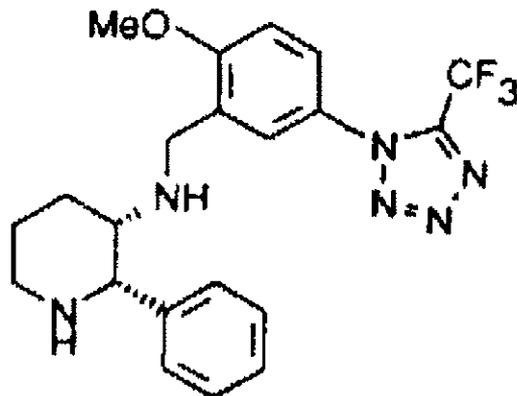
A partir du CP99994, les laboratoires Glaxo ont synthétisé deux produits : le **GR203040** (*figure 15*) et le **GR205171** (*figure 16*). Ils ont respectivement un tétrazol en position 5 et un tétrazol substitué par du fluorométhyl en position 5. Le composé GR203040 montre une très haute affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub> humains et une bonne biodisponibilité chez les canidés. Ce produit

serait testé en phase préclinique dans la migraine et comme anti-émétique. Le GR205171 a une affinité pour les récepteurs similaires à celle du GR203040 mais il est doté d'une meilleure efficacité *in vivo*. Cet antagoniste serait en phase II pour les mêmes indications précédemment citées.

**Figure 15 : GR203040**



**Figure 16 : GR205171**

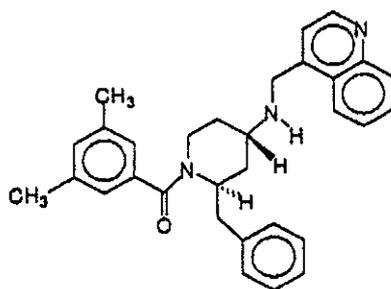


A partir des antagonistes L709210 et CP99994, Merck a proposé un composé, le **L733060**, de puissance similaire au CP99994 dans des cellules d'ovaire de hamster chinois exprimant les récepteurs humains (Harrison T. et coll., 1994). A la suite d'études « relation-structure-activité » sur les antagonistes précédents, deux produits provenant des laboratoires Merck, **L741671** et **L742694**, ont été caractérisés. Ils sont très sélectifs et puissants (Ladduwahetty T. et coll., 1996). Le L742694 a une affinité trois fois plus faible que le CP99994 pour les canaux calciques de type L dans les muscles squelettiques du lapin. Le L733060 et le L742694 seraient respectivement en préclinique

comme anti-migraineux et anti-émétique. Ces deux antagonistes seraient aussi anti-pyrétiques (Adis International, 1997).

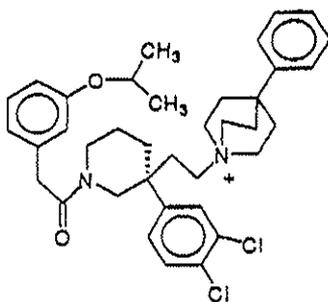
Le **CGP49823** (*figure 17*), provenant de nombreux remaniements de la structure de base du CP99994, est un antagoniste très actif. Ce produit est administré par voie orale. Il est exploité par les laboratoires Novartis et semblerait être en phase II (Adis International, 1997) ou phase I (Pharma Project, 1997) dans le traitement de l'anxiété.

***Figure 17* : CGP49823**



Les laboratoires Sanofi, quant à eux, ont proposé le **SR140333**, dérivant du SR48968, leur antagoniste non peptidique des récepteurs NK<sub>2</sub>. Pour Emonds-Alt X. et coll. (1993), c'est actuellement l'antagoniste le plus puissant dans de nombreuses espèces dont l'homme. Il montre une affinité subnanomolaire pour les récepteurs humains, du rat et du cobaye. Il a une durée d'action longue. C'est un antagoniste plus ou moins compétitif dans la mesure où il réduit au maximum la réponse des agonistes NK<sub>1</sub> (Emonds-Alt X. et coll., 1993). Il a une action dose-dépendante et son inhibition est réversible. Ce composé est stéréosélectif, son (R)-énantiomère est très peu actif. Le SR140333, représenté sur la *figure 18*, serait en développement en phase I comme anti-asthmatique, anti-inflammatoire, analgésique et agent anti-migraineux.

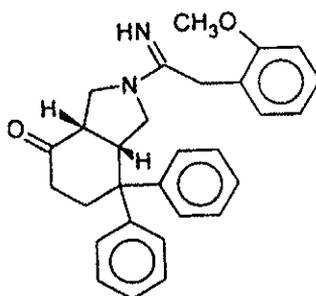
**Figure 18 : SR140333**



↳ *Dérivé de la Perhydroisoindoline :*

Historiquement, le second antagoniste non peptidique découvert était le **RP67580**. Ce composé a été identifié par les laboratoires Rhône Poulenc Rorer par la technique « screening aléatoire ». Le RP67580 (*figure 19*) montre une plus haute affinité pour les récepteurs des rats que ceux des humains. Il possède des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Le développement de ce produit a été arrêté bien qu'il ait un effet analgésique aussi puissant que la morphine chez la souris (Garret C. et coll., 1991).

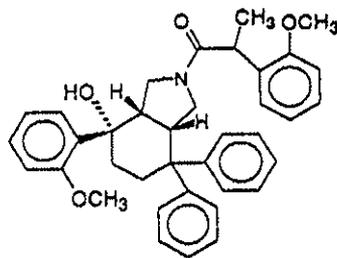
**Figure 19 : RP67580**



Plusieurs modifications de la structure du RP67580 ont été envisagées afin d'obtenir une meilleure sélectivité pour les récepteurs humains. Ces variations ont donné naissance à de nombreux composés dont le **RP100893** (*figure 20*). Le carboxyl du RP67580 a été substitué par le groupement suivant : (OH)Ph(2-OMe). Ceci lui confère une meilleure affinité et sélectivité pour les récepteurs

humains. Ce produit est actif dans l'inflammation induite par le formol chez le cobaye, dans l'extravasation des protéines plasmatiques provoquée par le Septide dans la trachée du cobaye et dans la migraine. RP100893 aurait été développé jusqu' en phase II pour le traitement de la migraine mais des essais ont montré qu'il n'était pas plus efficace que le placebo à des doses de 1.5 mg et de 20 mg per os (Swain C. J., 1996). Son développement serait actuellement suspendu (Pharma Project, 1997).

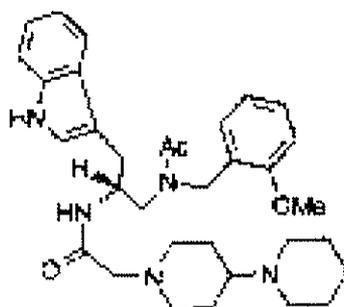
**Figure 20 : RP100893**



☞ *Dérivé du tryptophane :*

Le groupe de chercheurs des laboratoires Lilly a proposé à partir des études «relation-structure-activité», le **LY303870** (*figure 21*). Il est doté d'une bonne affinité pour les récepteurs des cerveaux du cobaye et de l'homme. Ce composé n'interagit pas avec les canaux calciques. Il est plus puissant que le Sumatriptan® lorsqu'on l'administre par voie orale chez le cobaye (Lowe J. A. et coll., 1994). Ce produit serait développé en phase I dans le traitement de la migraine. De nouvelles études précliniques ont été réalisées montrant que le LY303870 est actif dans des modèles de colites spontanées et de cancer du colon (Wood J. D. et coll., 1996).

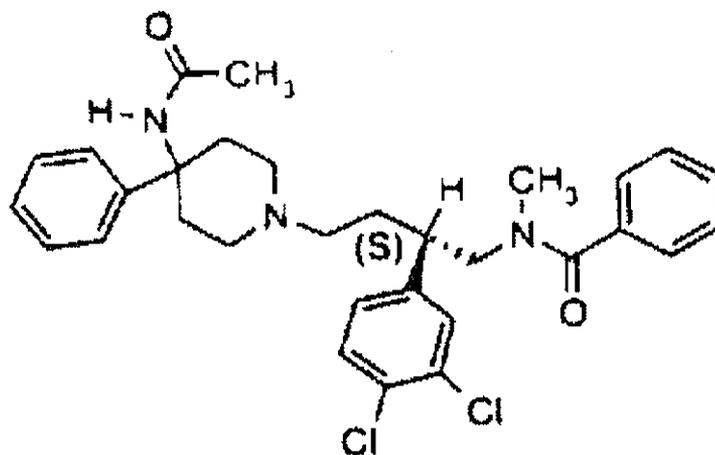
**Figure 21 : LY303870**



### 2.3.2.2 Antagonistes non peptidiques des récepteurs NK<sub>2</sub>

Le premier antagoniste non peptidique des récepteurs NK<sub>2</sub> fut celui des laboratoires Sanofi en 1992, le **SR48968** (*figure 22*). C'est une dichlorophénylalkylpiperidine identifiée par «screening aléatoire». Le SR48968 est un puissant antagoniste dans de nombreuses espèces, il inhibe la bronchoconstriction induite par une libération locale de neurokinines A et d'agonistes synthétiques de la NKA et s'oppose aux effets contractiles de la substance P sur les bronches humaines (Advenier C. et coll., 1992). Cet effet est médié par les récepteurs NK<sub>2</sub> dans la mesure où les antagonistes NK<sub>1</sub> ne bloquent pas cette action. Ce composé n'a aucune affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub> et une faible affinité pour les récepteurs NK<sub>3</sub> du cobaye mais pas pour ceux du rat (Petitet F. et coll., 1993). Le SR48968 a aussi des propriétés antitussives, anti-inflammatoires au niveau de l'intestin et une activité anxiolytique. Ce médicament serait développé dans plusieurs indications (Adis International, 1997) : asthme (phase II), maladies inflammatoires intestinales (phase II), algie (phase II), toux (phase préclinique), et anxiété (phase préclinique). La banque de donnée « R&D focus » indique que le SR48968 serait développé dans les colopathies fonctionnelles et non dans les maladies intestinales inflammatoires.

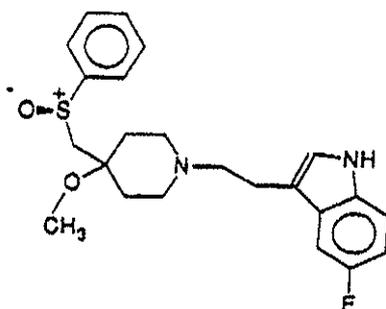
**Figure 22 : SR48968**



Dans la même gamme, le **SR144190** issu de la recherche des laboratoires Sanofi, est un antagoniste puissant et sélectif dans de nombreuses espèces. Il est compétitif, agit par voie orale et est doté d'une meilleure biodisponibilité que le SR48968. Le SR144190 traverse la barrière hémato-encéphalique et pourrait être un bon produit pour étudier le rôle des tachykinines dans le système nerveux central. Ce produit possède les mêmes propriétés thérapeutiques que le SR48968 et serait en phase préclinique.

En 1993, les laboratoires Glaxo ont proposé un antagoniste dérivé de l'indol, le **GR159897** (*figure 23*). C'est un produit qui a une haute affinité pour les récepteurs humains exprimés dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (Cooper W. J. et coll., 1994). Il possède un bon profil pharmacologique, notamment une biodisponibilité de l'ordre de 87% chez le chien. Ce composé serait impliqué dans des essais cliniques contre l'asthme et l'anxiété en phase préclinique (Lowe J. A., 1996 ; Swain C. J., 1996).

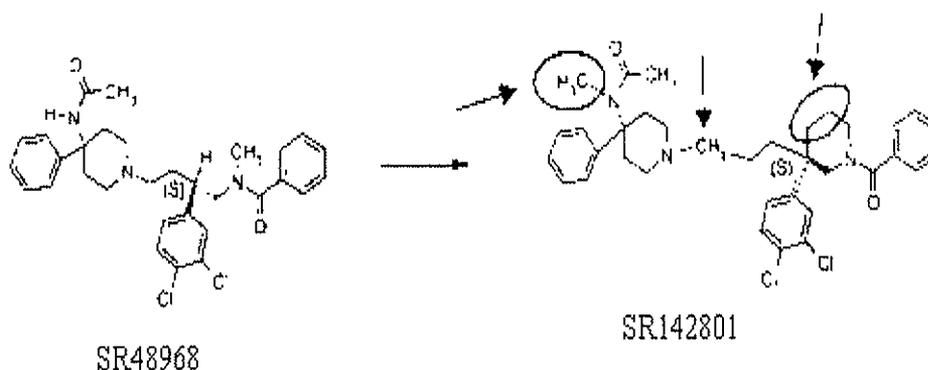
**Figure 23 : GR159897**



### 2.3.2.3 Antagonistes non peptidiques des récepteurs NK<sub>3</sub>

La découverte des antagonistes non peptiques des récepteurs NK<sub>3</sub> est récente. En 1994, le **SR142801** est le premier de ces antagonistes, il provient de la recherche des laboratoires Sanofi. Ce composé est obtenu par 3 modifications chimiques à partir du SR49868 (Emonds-Alt X. et coll., 1995). La chaîne alkyl a été rallongée, un noyau pipéridine et une amide tertiaire ont été rajoutés (figure 24). Cet antagoniste a une haute affinité pour les récepteurs NK<sub>3</sub> des humains et du cobaye mais non significative pour ceux du rat. Il possède une affinité modérée pour les récepteurs aux opiacées et pour ceux des canaux calciques et sodiques. Le SR142801, qui traverse la barrière hémato-encéphalique, est pourvu d'un bon profil pharmacologique et a une longue durée d'action. *In vitro*, son début d'action est lent et pourrait agir comme un antagoniste irréversible à action prolongée (Nguyen-le X. K. et coll., 1996). Au contraire, *in vivo*, il a un début d'action rapide après une administration orale suggérant une rapide absorption dans le tractus gastro-intestinal (Roccon A. et coll., 1996). Le SR142801 pourrait permettre d'éclaircir la pharmacologie des récepteurs NK<sub>3</sub>. Ce produit serait développé dans le traitement de l'anxiété, des maladies psychotiques et serait au stade préclinique.

**Figure 24 : Origine du SR142801**



Les laboratoires SmithKline Beecham se sont basés sur les structures des antagonistes NK<sub>1</sub> (CP96345 et RP67580) pour proposer une série d'antagonistes dont le **SB223412** et récemment le **SB22220**. Ce sont des dérivés quinoléiques. Le SB223412 a une puissance comparable au SR142801 mais est plus sélectif pour les récepteurs humains (SmithKline Beecham 1995). C'est un antagoniste compétitif et réversible (Giardiana G A. M. et coll., 1996 ; Sarau H. M. et coll., 1996). Ce produit est actif dans les maladies pulmonaires et dans l'anxiété. A notre connaissance, le SB223412 serait au stade de développement préclinique en urologie. Le SB22220 a une haute affinité pour les récepteurs humains contrairement à celle observée pour les récepteurs des rats. Il franchit la barrière hémato-encéphalique et est doté d'un bon profil pharmaceutique et pourrait être utilisé pour explorer le rôle physiologique des récepteurs NK<sub>3</sub> dans le système nerveux central. Son utilisation clinique s'orienterait vers les maladies pulmonaires (Sarau H. M., 1997).

Grâce à la découverte de ces nombreux antagonistes, les rôles physiologique et pharmacologique des tachykinines et de leurs récepteurs sont mieux connus. Ces antagonistes seront, dans quelques années, une nouvelle arme pour lutter contre certaines pathologies telles que la migraine, l'asthme, les maladies du système nerveux central, les maladies intestinales, inflammatoires, etc...

# TABLEAUX DE SYNTHÈSE

Tableau 8 : Antagonistes peptidiques des tachykinines des mammifères  
Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères

**Tableau 8 : Antagonistes peptidiques des tachykinines des mammifères**

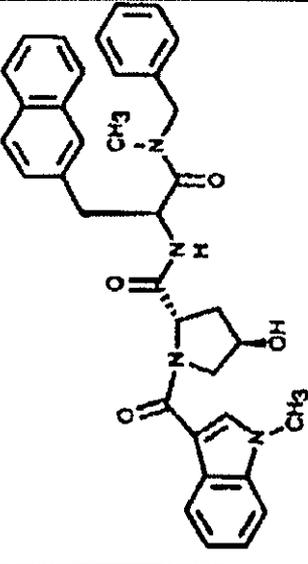
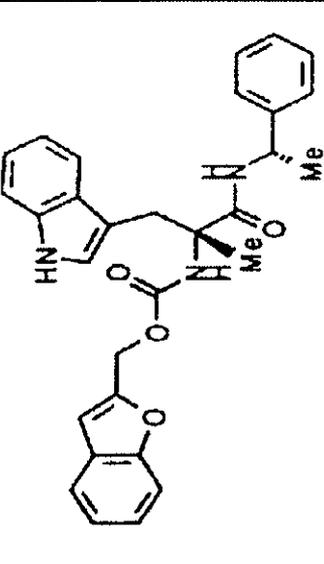
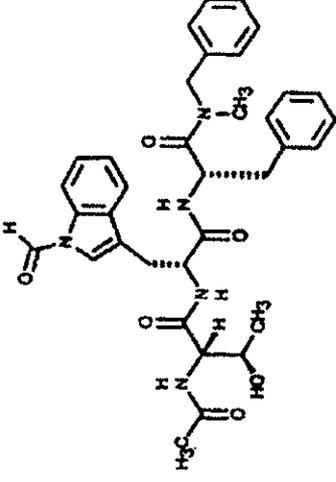
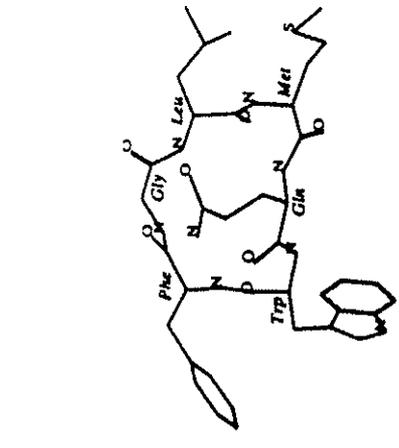
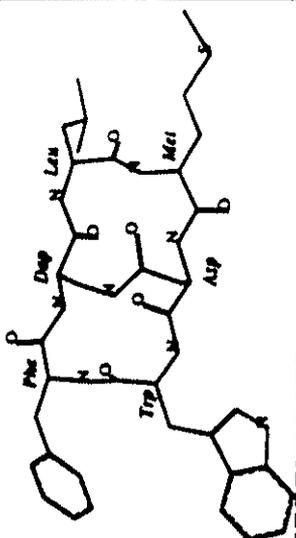
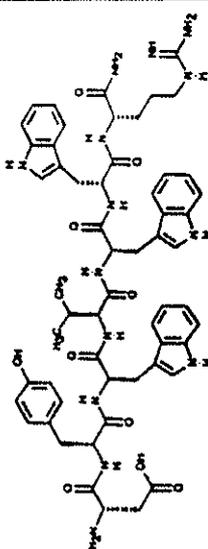
Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
<p><u>Antagonistes aux récepteurs NK<sub>1</sub></u></p> <p>FK888</p>		Fujisawa	phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• bronchite chronique</li> </ul>
<p>PD154057</p>		Parke-Davis Warner-Lambert	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizophrénie</li> <li>• arthrite rhumatoïde</li> <li>• asthme</li> <li>• migraine</li> <li>• nausées et vomissements</li> </ul>

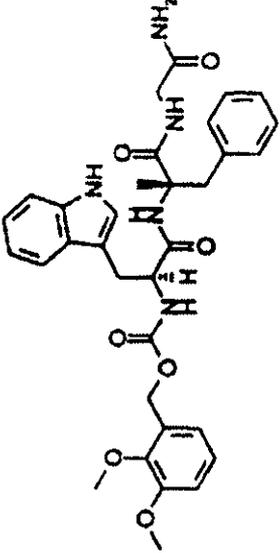
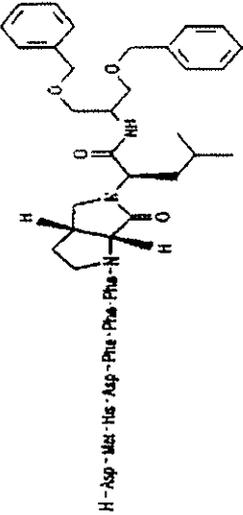
Tableau 8 : Antagonistes peptidiques des tachykinines des mammifères (suite)

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
FR113680		Fujisawa	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> </ul>
<u>Antagonistes aux récepteurs NK<sub>2</sub></u>  L659877		Merck Sharp and Dome	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• algie</li> </ul>

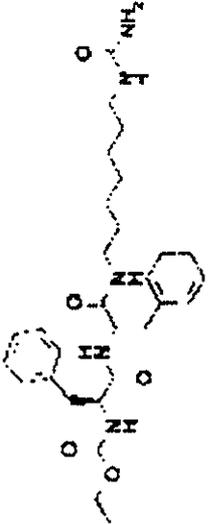
**Tableau 8 : Antagonistes peptidiques des tachykinines des mammifères (suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
MEN10627		Menari	préclinique	• asthme
MEN10207		Menari	non publié	non publié
MDL29913	-cyclo[Leu-ψ-(CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> )-Leu-Gln-Trp-Phe-Gly]	Merrell Dow	non publié	non publié

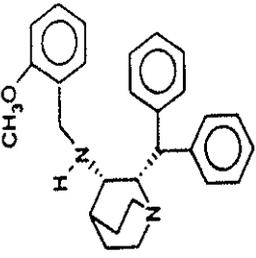
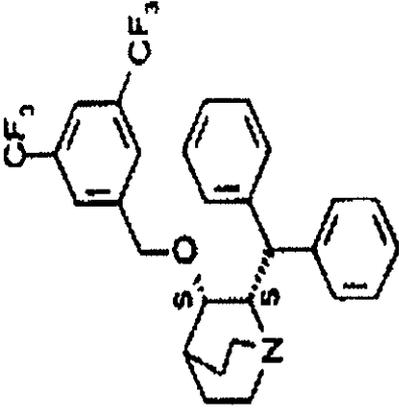
**Tableau 8 : Antagonistes peptidiques des tachykinines des mammifères (suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
PD147714		Parke-Davis / Warner-Lambert	non publié	non publié
<p><u>Antagonistes aux récepteurs NK<sub>3</sub></u></p> <p>GR138676</p>	 <p>H - Asp - Met - His - Asp - Phe - Phe - Phe - NH<sub>2</sub></p>	Glaxo Wellcome	non publié	non publié

**Tableau 8 : Antagonistes peptidiques des tachykinines des mammifères (suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
PD157672		Parke-Davis / Warner-Lambert	non publié	non publié

**Tableau 2 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
<p><u>Antagonistes aux récepteurs NK1</u></p> <p>CP96345</p>		Pfizer	phase I ou arrêt du développement ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inflammation</li> <li>• algie</li> <li>• anxiété</li> <li>• asthme</li> </ul>
L709210		Merck	arrêt en phase I	non publié

**Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)**

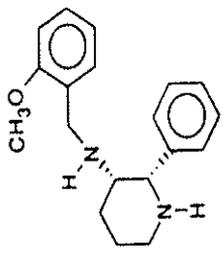
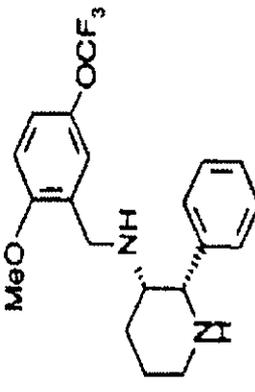
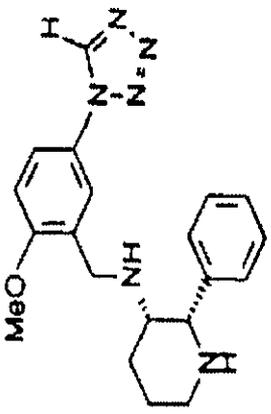
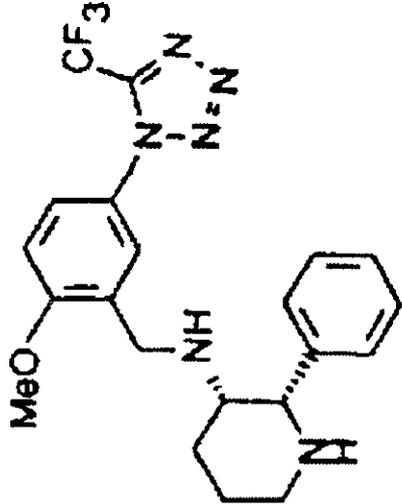
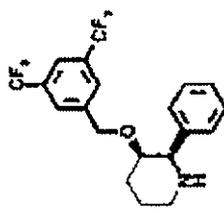
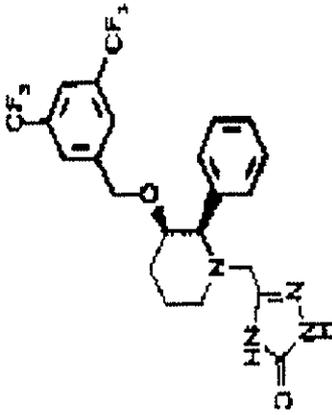
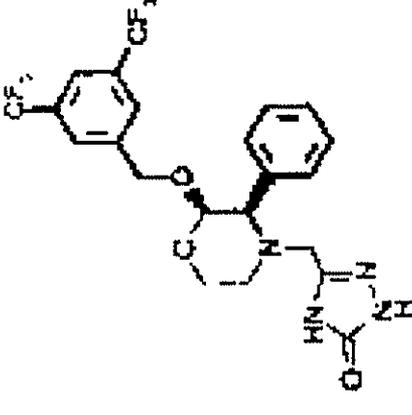
Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
CP99994		Pfizer	arrêt en phase II <i>asthme</i> préclinique <i>toux, nausées et vomissements, algie, arythmie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• toux</li> <li>• nausées et vomissements</li> <li>• arythmie</li> <li>• algie</li> </ul>
CPI22721		Pfizer	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fièvre</li> </ul>
GR203040		Glaxo	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées et vomissements</li> <li>• migraine</li> </ul>

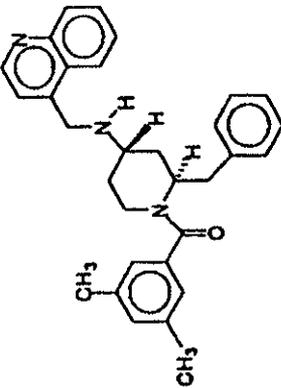
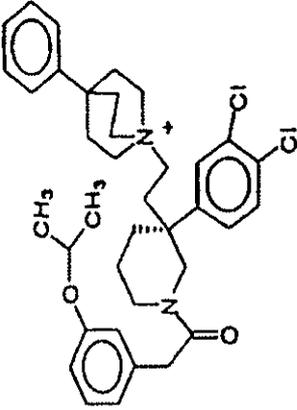
Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
GR205171		Glaxo	phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées et vomissements</li> <li>• migraine</li> </ul>
L733060		Merck	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• migraine</li> <li>• fièvre</li> </ul>

**Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
L741671		Merck	non publié	non publié
L742694		Merck	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fièvre</li> <li>• nausées et vomissements</li> </ul>

**Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
CGP498235		Novartis	phase I ou II ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anxiété</li> </ul>
SR140333		Sanofi	phase I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• inflammation</li> <li>• algie</li> <li>• migraine</li> </ul>

**Tableau 2 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)**

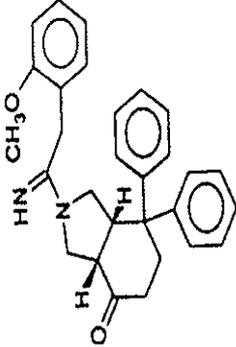
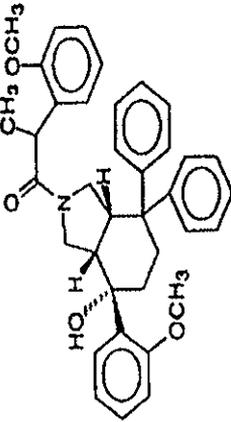
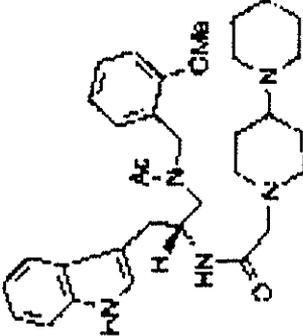
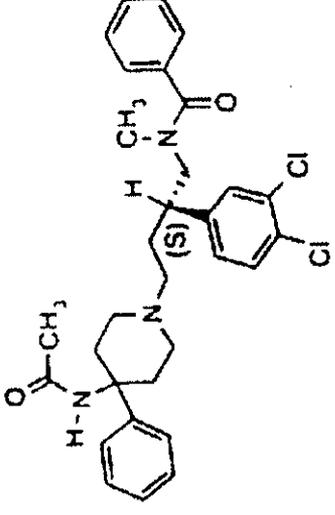
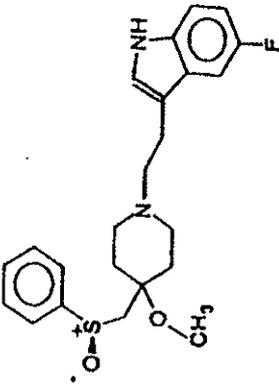
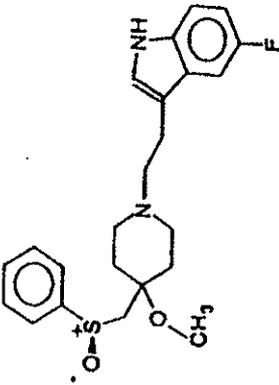
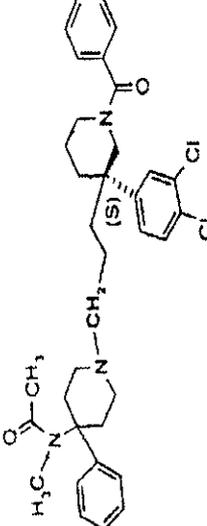
Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
RP67580		Rhône Poulenc Rorer	arrêt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inflammation</li> <li>• algie</li> </ul>
RP100893		Rhône Poulenc Rorer	arrêt en phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• migraine</li> </ul>

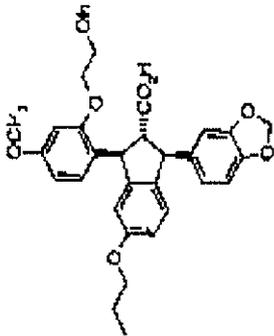
Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
LY303870		Lilly	phase I : <i>migraine</i> préclinique : <i>colite spontanée</i> <i>cancer du colon</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• migraine</li> <li>• colite spontanée</li> <li>• cancer du colon</li> </ul>
<u>Antagonistes aux récepteurs NK<sub>2</sub></u>				
SR48968		Sanofi	phase II <i>asthme, maladies inflammatoires intestinales ou colopathies fonctionnelles, algie</i> préclinique <i>toux, anxiété</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• maladies intestinales</li> <li>• toux</li> <li>• anxiété</li> <li>• algie</li> </ul>

**Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
SR144190		Sanofi	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• maladies intestinales</li> <li>• toux</li> <li>• anxiété</li> <li>• algie</li> </ul>
GR159897		Glaxo	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• anxiété</li> </ul>
<u>Antagonistes aux récepteurs NK<sub>3</sub></u> SR142801		Sanofi	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anxiété</li> <li>• maladies psychotiques</li> </ul>

**Tableau 9 : Antagonistes non peptidiques des tachykinines des mammifères (Suite)**

Antagonistes	Formule développée	Laboratoires	Stade de développement	Potentiel thérapeutique contre
SB22220		SmithKline Beecham	non publié	<ul style="list-style-type: none"> <li>maladies pulmonaires</li> </ul>
SB223412		SmithKline Beecham	préclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>maladies urinaires</li> </ul>

Source : Adis International et Pharma Project 1997.

### **3. EFFETS BIOLOGIQUES DES TACHYKININES DE MAMMIFERES ET POTENTIELS THERAPEUTIQUES DES ANTAGONISTES DES TACHYKININES DE MAMMIFERES**

#### **3.1 ACTIONS BIOLOGIQUES DES TACHYKININES DE MAMMIFERES**

Les tachykinines exercent une variété d'effets biologiques à travers l'activation de leurs récepteurs spécifiques dans les systèmes nerveux central et périphérique. Elles sont impliquées au niveau du système nerveux central, des muscles lisses de nombreux viscères, des vaisseaux sanguins, de la peau, des tractus pulmonaire et digestif, des mécanismes de la sécrétion de certaines glandes.

##### **3.1.1 *Transmission de la douleur***

Le contrôle de la douleur a lieu essentiellement au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière.

Le rôle de la substance P, dans la physiologie de la nociception, a été le plus étudié. Cette tachykinine est impliquée dans la transmission médullaire de l'influx nerveux à partir des fibres afférentes primaires. Lorsque ces fibres sont stimulées, la substance P a un rôle excitateur sur les neurones nociceptifs et diminue les seuils de réactions aux stimuli douloureux. La substance P n'aurait pas un rôle de neurotransmetteur pour les influx nociceptiques mais se comporterait plutôt comme un neuromodulateur potentialisateur de ces influx. Il semblerait que ce composé déclenche des douleurs de type inflammatoire prolongées.

Dietl M. M. (1992) reporte une bipotentialité des effets des tachykinines dans la transmission des messages nociceptifs, au niveau médullaire, où la substance P provoque une algie et la neurokinine B, une analgésie.

Certains auteurs ont montré que la neurokinine A pourrait intervenir dans la transmission nociceptive chez le rat. Chez cette espèce, l'implication des récepteurs NK<sub>2</sub> se situerait dans le processus de la thermonociception (Fleetwood-Walker S. M. et coll., 1990).

L'algie serait un symptôme retrouvé dans les migraines et les douleurs inflammatoires persistantes chez l'homme induites par les tachykinines.

### **3.1.2 Implication des tachykinines dans certaines maladies du système nerveux central**

Dans le système nerveux central, les tachykinines modulent la libération de neurotransmetteurs provenant des neurones dopaminergiques, cholinergiques et noradrénergiques (Maggi C. A. et coll., J. Autono. Pharmacol., 1993). Ceci pourrait avoir un important impact dans les pathologies neurodégénératives où les concentrations de ces neurotransmetteurs sont altérées.

Les modifications des concentrations de tachykinines, et particulièrement celle de la substance P, ont été mesurées dans plusieurs structures cérébrales, au travers d'études *post mortem* chez des sujets atteints de certaines maladies neurodégénératives.

#### **3.1.2.1 Maladie de Huntington**

Une sévère atrophie striatale et une énorme perte neuronale dans les noyaux caudé et lenticulaire (putamen) constituent les principales caractéristiques de la maladie de Huntington (Ross R. A., 1986). Des études neurochimiques ont établi une réduction marquée de la substance P et des autres tachykinines dans la substance noire (Ross R. A., 1986 ; Arai H. et coll., 1987 ; Buck S. H. et coll., 1981 ; Gale J. S. et coll., 1978), dans le globulus pallidus, dans les noyaux caudé et lenticulaire (putamen) ( Buck S. H. et coll., 1981).

#### **3.1.2.2 Maladie de Parkinson**

Mauborgne A. et coll. (1983) et Tenovuo O. et coll. (1984) ont montré que, dans le cerveau de patients parkinsoniens, les réactions immunologiques à la substance P dans la substance noire et dans le segment externe du globulus pallidus sont diminuées. La chute de concentration de

la substance P pourrait être due à une dégénérescence du système striatonigral ou à une altération du métabolisme de la substance P causée par la perte des neurones dopaminergiques nigrostriataux.

#### 3.1.2.3 Schizophrénie

Des concentrations anormales de substance P (Cuello A. et coll., 1978 ; Kleinman J. E. et coll., 1995) ont été retrouvées dans différentes aires du cerveau de patients schizophrènes. Une diminution de la concentration de la substance P est mesurée dans la substance noire, l'hippocampe, le cortex orbitofrontal (Roberts G. et coll., 1983 ; Toru M. et coll., 1988). Cependant, ces données varient en fonction des traitements pharmacologiques subis par les patients et restent controversées (Dietl M. M., 1992). Plusieurs auteurs dont Jung M. (1998), Emonds-Alt X. et coll. (1995), Poncelet M. (1998), Steinberg R. (1998), ont montré que les neurokinines B augmenteraient d'une part l'activité des neurones dopaminergiques au niveau du système mésolimbique et d'autre part, la décharge neuronale noradrénergique au niveau du locus coeruleus. Ces neuropeptides joueraient aussi un rôle de neuromodulateurs dans les voies sérotoninergiques. Tous ces effets seraient impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie.

#### 3.1.2.4 Maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, une réduction significative des réactions immunologiques à la substance P a été détectée dans le cortex cérébral et l'hippocampe (Beal M. F. et Mazurek M. F., 1987 ; Bourras C. et coll., 1990 ; Crystal H. A. et Davies P., 1982).

### **3.1.3 Inflammation**

Les tachykinines sont à l'origine de nombreux phénomènes inflammatoires qui interviennent dans diverses pathologies. La contraction des muscles lisses, l'extravasation des protéines plasmatiques, le recrutement des cellules inflammatoires, la stimulation de la sécrétion du mucus, la dégranulation des mastocytes : tous ces effets biologiques sont regroupés sous le terme d'inflammation neurogénique. Cette dénomination reflète aussi l'origine de la libération des tachykinines qui a lieu au niveau des terminaisons nerveuses sensibles.

### 3.1.3.1 Extravasation des protéines plasmatiques

L'extravasation des protéines plasmatiques est principal effet des tachykinines qui soutend leur puissante action inflammatoire. C'est un mécanisme d'action qui intervient dans l'étiologie de certaines pathologies telles que l'asthme, la migraine, les oedèmes, etc...Une augmentation de la perméabilité vasculaire s'accompagne d'une extravasation des protéines plasmatiques. Cet effet est à la base de la formation d'oedèmes dans les tissus bronchiques chez les patients asthmatiques (Chung K. F. et coll., 1990). Plusieurs études montrent que l'extravasation est médiée par les récepteurs NK<sub>1</sub>. En revanche, les récepteurs NK<sub>2</sub> jouent un rôle dans l'augmentation de la fuite microvasculaire induite par des neurokinines A.

Chez le rat, l'extravasation des protéines plasmatiques est essentiellement due à l'activation des récepteurs NK<sub>1</sub> (Abelli L. et coll., 1989 ; Andrews P.V. et Helme R. D., 1989 ; Jacques L. et coll., 1989). Dans le même temps, Buzzi M. G. et Moskowitz M. A. (1990) ont montré que la substance P induit cet effet dans la dure-mère du rat et du cobaye. Ceci pourrait être la cause de l'inflammation observée lors de la migraine. L'extravasation des protéines plasmatiques stimule aussi les mastocytes, les plaquettes, l'endothélium, favorisant ainsi la formation d'oedèmes tissulaires chez le rat (Dimitriadou V. et coll., 1992). Inoue H. et coll. (1996) ont montré que la substance P, les neurokinines A et les neurokinines B sont impliquées dans la formation d'oedèmes au niveau de la peau de l'oreille d'une souris. Cependant les récepteurs NK<sub>1</sub> et la substance P prédominent dans la participation à cette réponse inflammatoire.

### 3.1.3.2 Dégranulation mastocytaire

La dégranulation mastocytaire est une action produite par une haute concentration de substance P. L'amine terminale de la substance P est responsable de cet effet alors qu'habituellement c'est la partie terminale du carboxyl qui induit l'action biologique. Mousli M. et coll. (1989) ont étudié l'action de la substance P sur des mastocytes péritonéaux de rat et ont montré ainsi la responsabilité de cette substance et de certains agonistes comme SPo.me et [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] SP dans la libération d'histamine. En revanche, les neurokinines A et B sont inactives.

Une injection intradermique de substances P chez l'homme mime une réaction allergique cutanée (Foreman J. C. et coll., 1983 ; Hägermark O. et coll., 1978).

### 3.1.3.3 Contraction des muscles lisses

Les contractions des muscles lisses sont des effets biologiques qui caractérisent les tachykinines. Elles peuvent être induites par des actions indirectes (stimulation de la libération de neurotransmetteurs, dégranulation mastocytaire) ou directes (cellules musculaires lisses). Les tachykinines agissent préférentiellement au niveau des tractus digestif, pulmonaire et urinaire.

- *Au niveau pulmonaire :*

La stimulation des afférences nerveuses bronchiques par des substances endogènes (écosanoïde, bradykinine, histamine) ou exogènes (irritants, polluants, antigènes) entraîne la libération locale de la substance P et de neurokinine A qui induisent des réponses inflammatoires neurogéniques dans de nombreux modèles animaux. Ces réponses se traduisent par :

- une bronchoconstriction ;
- une adhésion des leucocytes sur l'endothélium vasculaire ;
- une activation des macrophages alvéolaires ;
- une augmentation de la perméabilité microvasculaire et du flux sanguin ;
- des sécrétions de mucus.

Ces effets biologiques, regroupés dans le tableau 10, sont médiés par l'intermédiaire des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>. Le mécanisme, par lequel les tachykinines provoquent une bronchoconstriction, varie selon les espèces animales étudiées. Chez le rat et l'homme, la bronchoconstriction induite par les neuropeptides est indirecte et est probablement liée aux neurones cholinergiques et aux mastocytes. L'inhibition des neuroendopeptidases, enzymes dégradant les tachykinines et présentes dans l'épithélium des voies respiratoires et dans les muscles lisses, augmente cette action bronchoconstrictive. Dans l'état actuel des connaissances, il semblerait que les récepteurs NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> induisent une inflammation des voies respiratoires supérieures.

Il est important de noter que les tachykinines n'ont pas toujours un effet spasmogénique pur sur les tissus bronchiques. En effet, la stimulation des récepteurs épithéliaux NK<sub>1</sub> peut produire des facteurs relaxants dans l'épithélium du cobaye, probablement des prostaglandines (Frossard N. et coll., 1989). Le groupe de chercheurs Laitinen L. et coll. (1985) a avancé l'hypothèse selon laquelle ces récepteurs NK<sub>1</sub> pourraient être en équilibre avec les effets spasmogéniques des tachykinines chez les sujets sains tandis que chez les asthmatiques, où les couches épithéliales sont endommagées, cette balance serait altérée. En 1988, Evans T. et coll., ont montré que, chez l'homme, l'administration intraveineuse de la substance P et des neurokinines A provoquerait respectivement une bronchodilatation et une bronchoconstriction.

Concernant les récepteurs NK<sub>3</sub>, il semblerait qu'ils jouent un rôle dans la modulation neuronale au niveau des voies respiratoires supérieures chez le cobaye (Myers A. C. et Udem B. J., 1993). Les neurokinines B pourraient moduler la transmission cholinergique dans les bronches. Ces tachykinines n'exerceraient pas un effet direct sur les voies respiratoires supérieures.

**Tableau 10 : Les réponses inflammatoires neurogéniques**

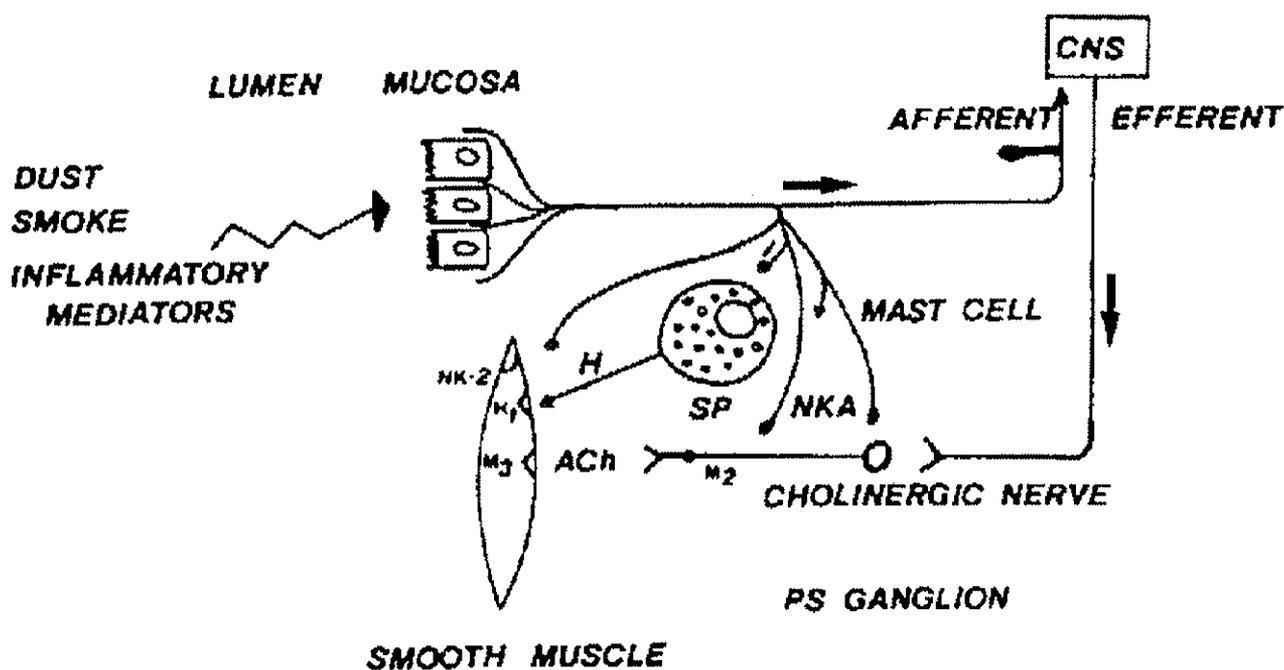
Structures	Espèces	Effets	Récepteurs
Voies respiratoires supérieures	humain	contraction	NK <sub>2</sub>
	cobaye	contraction	NK <sub>1</sub> , NK <sub>2</sub>
	ferret	contraction	NK <sub>2</sub>
	cochon	contraction	NK <sub>1</sub>
Veinules	cobaye	fuite plasmatique	NK <sub>1</sub> , NK <sub>2</sub> ?
	rat	fuite plasmatique et adhésion des leucocytes	NK <sub>1</sub>
Artérioles	rat	augmentation du flux sanguin	NK <sub>1</sub>
Glandes	humain	sécrétion de mucus	NK <sub>1</sub>
	cobaye	sécrétion de mucus	NK <sub>1</sub>
	ferret	sécrétion de mucus	NK <sub>1</sub>
Epithélium	cobaye	libération de prostaglandines et d'oxyde d'azote	NK <sub>1</sub>
	rat	libération de prostaglandines	NK <sub>1</sub>
	souris	libération de prostaglandines	NK <sub>1</sub>
Macrophages	cobaye	libération d'anions superoxyde	NK <sub>1</sub> , NK <sub>2</sub>
Nerfs du système sympathique	lapin	inhibition de la libération de la noradrénaline	NK <sub>1</sub> ?, NK <sub>2</sub> ?
Nerfs du système parasympathique	cobaye	potentialisation de la libération de l'acétylcholine	NK <sub>1</sub> , NK <sub>2</sub>
	lapin	potentialisation de la libération de l'acétylcholine	NK <sub>2</sub>

Références du tableau :

Barnes P. J. et coll., 1991 ; Frossard N. et Advenier C., 1991 ; Maggi C. A., Eur. Respir., 1993 ; Solway J. et Leff A., 1991.

En résumé, la *figure 26* illustre le mécanisme d'action de la bronchoconstriction induite par les tachykinines où l'implication des neurones cholinergiques et des mastocytes est mise en évidence. L'inhibition des neuroendopeptidases, pourrait augmenter les effets des tachykinines au niveau pulmonaire. Dans l'asthme, cet endothélium est très souvent endommagé et par conséquent, le métabolisme de ces neuroendopeptidases est diminué et les effets des tachykinines sont exacerbés.

**Figure 26** (Joos G. F. et Pauwels R., 1990)



•*Au niveau gastro-intestinal :*

Plusieurs études montrent que les tachykinines interviennent au niveau du tractus intestinal. La substance P et les neurokinines A et B sont respectivement impliqués dans la motilité, la sensibilité et l'inflammation chez différentes espèces. Les industriels s'intéressent de plus en plus à l'action des antagonistes des tachykinines dans les pathologies inflammatoires digestives (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et dans les colopathies fonctionnelles. Dans les conditions physiologiques normales, la libération des tachykinines endogènes dans le tractus digestif favorise la motilité intestinale. Chez le cobaye, cette libération aurait lieu dans le plexus mésentérique à partir de neurones intrinsèques et elle activerait l'ensemble des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> présents dans les muscles lisses intestinaux (Suzuki N. et coll., 1994 ; Bartho L. et coll., 1994). Les neurokinines B joueraient, comme dans les bronches, un rôle de modulateur. Des récepteurs NK<sub>3</sub> sont retrouvés dans le plexus mésentérique du cobaye.

Chez des patients atteints d'inflammation intestinale chronique (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), de nombreux sites de liaison à la substance P sont exprimés au niveau des artérioles, des veinules et des nodules lymphatiques dans la partie inflammée des tissus du colon (Mantyh C. R. et coll., 1988). La concentration de la substance P dans les muqueuses inflammées du colon est significativement plus élevée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique par rapport à des sujets sains. En revanche, cette concentration est plus faible chez ceux atteints d'une constipation chronique sévère (Goldin E. et coll., 1989). Par conséquent, la substance P pourrait avoir un impact sur les diarrhées et les constipations dans ces maladies.

Actuellement, compte tenu des données reportées dans la littérature, les neurokinines B seraient impliquées dans l'étiologie des maladies inflammatoires intestinales et les neurokinines A dans les colopathies fonctionnelles. Par contre, l'implication préférentielle de la substance P dans l'une des pathologies précédentes n'a pas été confirmée.

• *Au niveau du tractus urinaire :*

Chez de nombreuses espèces dont l'homme, les tachykinines contenues dans la vessie urinaire exerceraient une action spasmogénique sur les muscles lisses de cet organe et sur l'urètre humain (Maggi C. A. et coll., 1988, Gen. Pharmacol. 1991).

#### 3.1.3.4 Recrutement des cellules inflammatoires

Plusieurs études ont démontré que les tachykinines jouent un rôle dans le recrutement des cellules inflammatoires et dans la régulation des fonctions des cellules immunitaires et inflammatoires. Les tachykinines interviendraient dans la migration extravasculaire des granulocytes dans un tissu inflammé ; cependant le mécanisme d'action de cet effet est controversé. Deux hypothèses ont été avancées (Maggi C. A., Regulatory Peptides, 1997), cette migration serait peut être due à l'un des aspects suivants :

- à un effet direct sur les granulocytes,
- à un effet indirect :

- ⇒ Par l'intermédiaire des récepteurs NK<sub>1</sub> exprimés par des granulocytes ou d'autres cellules ;
- ⇒ Par le recrutement qui a lieu à travers les effets de récepteurs dépendants ou indépendants des tachykinines sur d'autres types de cellules (mastocytes, cellules épithéliales bronchiques,...).

Des études reportent l'effet des tachykinines sur les macrophages et les monocytes. La substance P serait responsable de la libération de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-2) et du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  chez l'homme (Lotz M. et coll., 1988 ; Laurenzi M. A. et coll., 1990 ; Lee H. R. et coll., 1994).

L'implication des récepteurs NK<sub>1</sub> sur les macrophages de cobayes est moins nette (Brunelleschi S. et coll., 1990). Il semblerait que les récepteurs NK<sub>2</sub> soient impliqués dans la modulation de la fonction des macrophages, notamment au niveau pulmonaire. Actuellement, il n'existe pas de donnée disponible suggérant les expressions des récepteurs NK<sub>3</sub> par les cellules inflammatoires ou immunitaires.

Les tachykinines sont aussi responsables d'une prolifération des lymphocytes humains (Payan D. G. et coll., 1983 ; Casini A. et coll., 1989), des fibroblastes (Nilsson J. et coll., 1985), des cellules endothéliales (Ziche M. et coll., Brit. J. Pharmacol., 1990) et des astrocytes (Hartung H. P. et coll., 1988). Ces cellules sont impliquées dans l'inflammation et dans les réponses immunitaires.

### **3.1.4 Stimulation de sécrétions**

Les tachykinines provoquent la sécrétion des glandes salivaires, les sécrétions endocrines et exocrines du pancréas et les sécrétions des glandes muqueuses chez de nombreuses espèces (Konturek S. J. et coll., 1981). Cependant, la substance P réduit la sécrétion biliaire. C'est la sécrétion salivaire la mieux connue : la substance P agit en stimulant les récepteurs NK<sub>1</sub> bien que d'autres récepteurs soient présents dans les glandes salivaires du rat (Murray C. W. et coll., 1987 ; Giuliani S. et coll., 1988). *In vitro*, des études montrent que la substance P est un puissant sécrétologue dans la trachée humaine et celle du ferret (Geppetti P. et coll., 1993 ; Gentry S. E., 1991 ; Rodgers D. F. et coll., 1989). Dans le tractus respiratoire, les sécrétions muqueuses font

partie de la physiopathologie de l'asthme et de l'obstruction des voies respiratoires. Cette constatation confirme l'action des tachykinines dans ces pathologies.

### **3.1.5 Vasodilatation, vasoconstriction**

Chez la plupart des espèces, la substance P est le vasodilatateur le plus puissant, son effet étant cent fois plus prononcé que celui de la bradykinine. La conséquence de cette vasodilatation est une intense hypotension directe, non bloquée par l'atropine, ni par les anti-histaminiques ou les bloqueurs ganglionnaires (Dietl M. M., 1992). Des récepteurs NK<sub>1</sub> sont localisés dans les cellules endothéliales notamment celles du chien et du porc (Stephenson J. A. et coll., 1986 ; Saito K. et coll., 1990).

La substance P aurait un effet vasodilatateur sur les vaisseaux cérébraux humains (Edvinsson L. et Uddman R., 1982).

Par contre dans certains vaisseaux sanguins, les tachykinines par l'intermédiaire des récepteurs NK<sub>2</sub> et NK<sub>3</sub> peuvent induire respectivement dans les artères pulmonaires du lapin et la veine portale du rat une vasoconstriction. Des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>3</sub>, stimulés, exercent aussi respectivement dans la jugulaire, la veine cave du lapin et la veine mésentérique du rat, une veinocstriction (Nantel F. et coll., 1990 et 1991 ; D'Orleans-Juste P. et coll., 1991 ). Les récepteurs NK<sub>1</sub> sont différents de ceux trouvés dans les cellules endothéliales (D'Orleans-Juste P. et coll., 1986 ; Mastrangelo D. et coll., 1987).

### **3.1.6 Effet émétique**

La libération de la substance P par des fibres afférentes vagues gastriques à l'intérieur du noyau du tractus solitaire (centre central de vomissement) déclenche un réflexe émétique. Cet effet provoque des nausées et des vomissements (Andrews P. L. R. et coll., 1988).

## **3.2 POTENTIELS THERAPEUTIQUES DES ANTAGONISTES DES TACHYKININES DE MAMMIFERES**

Au vu des nombreuses actions biologiques des tachykinines, la découverte des antagonistes non peptiques a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques.

### **3.2.1 *Migraine***

La migraine est un syndrome particulier fait de crises céphalgiques, pulsatives, d'origine vasomotrice, spontanément résolutive, accompagnées souvent de vomissements, de signes neurologiques et de troubles oculaires. Selon Moskowitz M. A. et Buzzi M. G. (1991) l'origine de la migraine est probablement liée à une douleur sensitive cérébrale et/ou à la vasodilatation des vaisseaux sanguins de la dure mère. Beattie D. T. et coll. (1995) ont montré que sous certaines conditions, la substance P est libérée à partir des fibres sensorielles afférentes trigéminales innervant les vaisseaux sanguins cérébraux. Suite à cette libération, la substance P active les récepteurs endothéliaux NK<sub>1</sub> pour produire une extravasation des protéines plasmatiques et un oedème respectivement à l'intérieur des vaisseaux crâniens et des méninges. Les antagonistes des tachykinines, qui contrôlent l'activation des afférences vasculaires trigéminales, réduiraient d'une part la transmission des stimuli douloureux et d'autre part, l'inflammation neurogénique au niveau de la dure mère (Moskowitz M. A. et Buzzi M. G., 1991 ; Markowitz S. et coll., 1987 ; Saito K. et coll., 1988 ; Buzzi M. G. et coll., 1991).

De plus, les effets anti-émétique et analgésique des antagonistes de la substance P peuvent soulager les migraines accompagnées de vomissements et douloureuses.

Les antagonistes, à l'heure actuelle en développement dans cette pathologie, seraient les suivants: GR203040, GR205171, L733060, L742694, SR140333, LY303870. Il s'agit tous d'antagonistes aux récepteurs NK<sub>1</sub>. Aujourd'hui, le produit de référence anti-migraineux est le Sumatriptan®, un antagoniste des récepteurs de la sérotonine. Ce médicament produit une constriction des artères intracrâniennes mais aussi des artères des coronaires (Chester A. H. et coll., 1990). Tandis que les antagonistes anti-NK<sub>1</sub>, dépourvus de propriétés intrinsèques

vasoconstrictrices, réduisent l'extravasation des protéines plasmatiques et pourraient diminuer la vasodilatation excessive produite par la substance P.

### **3.2.2 Analgésie**

De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* dans des modèles animaux, ont montré que la substance P intervenait dans la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière. Les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> posséderaient des propriétés intéressantes dans les douleurs intenses associées à des maladies inflammatoires, à la migraine ou à des cancers. Ils pourraient offrir des perspectives dans le domaine des analgésiques.

Il semblerait que les antagonistes L659877, CP96345, CP99994 et SR140333 soient en développement comme analgésiques (Adis International, 1997).

### **3.2.3 Nausées et vomissements**

Il a été démontré, à travers des études *in vivo* et *in vitro*, que la substance P, provenant des fibres terminales afférentes du nerf vague gastrique, est libérée à l'intérieur du noyau du tractus solitaire (Andrews P. L. R. et coll., 1988).

Le composé CP99994, chez le ferret, aurait un effet à action prolongée contre les nausées et les vomissements induits par une variété de substances émétogènes (Bountra C. et coll., 1993 ; Tattersall F. D. et coll., 1993). De plusieurs travaux (Bountra C. et coll., 1993 ; Hargreaves R. J. et coll., 1994), il ressort que les antagonistes NK<sub>1</sub>, contrairement aux antagonistes de la sérotonine, agissent au niveau central et de façon prolongée. En effet, le L743310, un antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub> qui pénètre peu dans le cerveau, n'est pas actif dans les nausées et les vomissements induits par des agents antinéoplastiques chez le ferret (Hargreaves R. J. et coll., 1994). Les substances émétiques suivantes : cisplatine, copeaux de sulfates, cyclophosphamide, ipecacuanha, morphine, apomorphine, seraient bloquées par les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> (Bountra C., 1993 ; Tattersall F. D. et coll., 1993, 1994). Ces antagonistes pourraient être utilisés après les cures de

chimiothérapies cancéreuses, contre les nausées et les vomissements post-opératoires, contre le mal des transports.

Les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> suivants : CP99994 , GR203040, GR205171 et L742694 seraient développés dans ces indications.

### **3.2.4 Pathologies pulmonaires**

Les études sur des modèles animaux, *in vivo* et *in vitro*, apportent le rationnel scientifique d'indication des antagonistes des tachykinines dans les pathologies pulmonaires.

#### 3.2.4.1 Asthme

L'asthme est une pathologie qui se manifeste par les phénomènes suivants : bronchoconstriction, extravasation des protéines plasmatiques et sécrétion du mucus. Ces manifestations sont plus ou moins importantes selon les degrés de gravité de la maladie.

- *Bronchoconstriction*

*In vivo* et *in vitro* la neurokinine A ainsi que les agonistes sélectifs des récepteurs NK<sub>2</sub> provoquent une bronchoconstriction plus importante chez l'asthmatique que chez le patient non atopique (Joos G. F. et coll., 1987). Quant à la substance P, elle crée une hyperréactivité bronchique comparable à celle générée par l'inhalation d'un antigène (Boichot E. et coll., 1993). Les études réalisées *in vitro* avec le SR48968 confirment l'implication des récepteurs NK<sub>2</sub> dans la bronchoconstriction. Les antagonistes des récepteurs NK<sub>2</sub> et le nédocromil de sodium (Joos G. F. et coll., 1989 ; Crimi N. et coll., 1992) pourraient être actifs dans la bronchoconstriction induite par les neurokinines A et ses agonistes sélectifs.

- *Extravasation des protéines plasmatiques et vasodilatation*

Précédemment, nous avons indiqué que l'extravasation des protéines plasmatiques était essentiellement liée à l'action biologique de la substance P. Cet effet, qui est la conséquence d'une inflammation neurogénique, pourrait être réduit par des antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub>.

En 1989, Matran R. et coll. montrent que les tachykinines, par le biais des récepteurs NK<sub>1</sub>, sont responsables d'une vasodilatation des bronches chez l'animal.

- *Sécrétion du mucus*

Barnes P. J et coll. (1991) ont reporté que la substance P induit la sécrétion du mucus par des cellules calciformes et glandulaires sous muqueuses. Cependant, cet effet *in vivo* est controversé.

La sécrétion du mucus et l'extravasation des protéines plasmatiques seraient responsables de l'obstruction des voies respiratoires supérieures chez les asthmatiques. La bronchoconstriction, l'extravasation des protéines plasmatiques, les mécanismes de protection naturelle comme la sécrétion du mucus, sont des phénomènes exagérés chez les patients asthmatiques. Ceci serait en partie dû à l'altération de l'épithélium des voies respiratoires contenant des neuroendopeptidases. De plus, les terminaisons nerveuses sensibles sont plus sensibles à certains produits (bradykinines, cytokines) provoquant la libération des tachykinines.

Suite aux des études réalisées, *in vivo* et *in vitro*, dans différents modèles animaux, le traitement de l'asthme pourrait être envisagé à l'aide de produits ayant un potentiel antagoniste vis à vis des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>. Actuellement, des antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> seraient en développement (confère tableaux de synthèses 8 et 9). L'antagoniste des récepteurs NK<sub>3</sub> des laboratoires SmithKline Beecham, SB22220, serait indiqué dans l'asthme. Cet antagoniste, en se fixant sur les récepteurs NK<sub>3</sub>, pourrait agir indirectement sur les récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>, bloquant ainsi l'action de la substance P et de la neurokinine A. Pour l'instant, les études cliniques les plus avancées dans l'indication de l'asthme seraient en phase II (Adis International, 1997).

#### 3.2.4.2 Rhinite allergique

Plusieurs travaux montrent l'implication de la substance P chez les patients atteints d'une rhinite allergique. La concentration de la substance P, dans les muqueuses nasales de ces patients, est double par rapport à celle des patients témoins (Mori K. et coll., 1994). Cette substance P induit

une obstruction nasale liée à la vasodilatation (Braunstein G. et coll., 1991, 1994 ; Fajac I. et Frossard N., 1994) et à une augmentation de la perméabilité capillaire (Fajac I. et Frossard N., 1994). Les neurokinines A et la substance P administrées localement, au niveau des muqueuses nasales, ont un effet chimiotactique sur les polynucléaires. La substance P, chez les patients atteints de rhinite allergique, augmente la phagocytose des polynucléaires et induit une libération des radicaux libres (Fajac I. et Frossard N., 1994 ; Frossard N. et coll., 1991). Dans cette pathologie, la substance P n'entraînerait pas de libération d'histamines par les mastocytes contrairement à ce qui se passe au niveau de la peau. (Frossard N. et coll., 1991 ; Braunstein G. et coll., 1994). L'altération de l'endothélium nasal, par conséquent la perturbation du fonctionnement des neuropeptidases, augmenterait l'obstruction nasale induite par la substance P dans la rhinite allergique.

L'action anti-inflammatoire des antagonistes interviendrait dans la lutte contre la rhinite allergique. Les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> (FK888, CP99994, SR48968, et GR159897) pourraient traiter cette pathologie.

### **3.2.5 Maladies de la peau**

Différents travaux apportent la preuve que les neurokinines exercent un effet inflammatoire au niveau cutané. La substance P apparaît la plus active ; elle engendre des érythèmes, des démangeaisons et des oedèmes. A doses élevées (100 fois les doses de substance P), la neurokinine A et à un moindre degré la neurokinine B, peuvent induire une réaction érythémateuse. Les NKA et les NKB provoquent essentiellement des oedèmes. L'injection de NKB est associée à une sensation douloureuse. Les érythèmes et les démangeaisons induits par la substance P sont dépendants d'une libération d'histamine à partir des mastocytes et d'un réflexe d'axone. En revanche, pour les NKA et NKB, ces effets seraient moins dépendants des facteurs précédents mais seraient dus à une action directe au niveau vasculaire (Fuller R. W. et coll., 1987; Wallengren J. et Hakanson R., 1987). Cependant, il semble que ces réactions soient plus complexes et fassent intervenir des dérivés de l'acide arachidonique tels que des prostaglandines (Fuller R. W. et coll., 1987). Pour

certain auteurs, (Devillier P. et coll., 1988 ; Emonds-Alt X. et coll., 1992), les effets de la neurokinine B seraient essentiellement liés à la stimulation directe des terminaisons nerveuses sensibles où sont localisés des récepteurs NK<sub>3</sub>.

Différentes études ont été consacrées à l'étude des altérations de la libération ou de la synthèse des neurokinines dans différentes maladies dermatologiques. Dans la dermatose atopique, Giannetti A. et Girolomoni G. (1989) ont montré une diminution de réponse cutanée à la substance P et la neurokinine A. Ces réponses cutanées aux tachykinines ne sont pas modifiées dans l'atopie respiratoire mais Iwamoto I. et coll. (1990) et Nakai S. et coll. (1991) ont révélé une réactivité cutanée accrue à la substance P chez les sujets asthmatiques. Cette augmentation de la réactivité cutanée à la substance P illustre l'hyperréactivité bronchique à la substance P observée chez l'asthmatique (Joos G. F. et Pauwell R., 1987) au même titre que celle observée en cas de rhinite allergique (Devillier P. et coll., 1988).

Des taux de substance P élevés ont été rapportés dans les lésions psoriasiques. A ce niveau, une innervation dense de l'épiderme en fibres sensibles contenant de la substance P est retrouvée (Eedy D. J et coll., 1991 ; Naukkarinen A. et coll., 1989).

Jancso G. et coll. (1983), suggèrent qu'il y aurait après un zona une dégénérescence des fibres neurones C, contenant des tachykinines.

Les antagonistes des neurokinines pourraient être envisagés dans le traitement des maladies chroniques inflammatoires de la peau telles que le purigo nodularis, les névralgies post herpétiques, les prurits localisés, le psoriasis, les dermatites atopiques.

A notre connaissance, aucun antagoniste des tachykinines ne serait développé dans les traitements des maladies de la peau. La recherche, dans ce domaine, pourrait, dans les années à venir, ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

### **3.2.6 Maladies inflammatoires intestinales : rectocolites hémorragiques, maladie de Crohn, colopathies fonctionnelles**

Les rectocolites hémorragiques et la maladie de Crohn sont des maladies inflammatoires intestinales chroniques d'étiologie inconnue. Elles impliquent le colon et le rectum pour les rectocolites hémorragiques et peuvent atteindre tout le tractus gastro-intestinal pour la maladie de Crohn. Ce sont des maladies récurrentes.

Les colopathies fonctionnelles sont des maladies fonctionnelles de l'intestin avec des sensibilités viscérales motrices anormales.

Les anti-NK<sub>1</sub> et les anti-NK<sub>2</sub> seraient impliqués dans la douleur viscérale induite par des distensions rectales chez le rat (Julia V. and Bueno L., 1994). Les anti-NK<sub>3</sub>, quant à eux, seraient de puissants anti-inflammatoires dans l'iléite du cobaye induite par du trinitrobenzène acide sulfonique (Bueno L. et coll., 1997).

D'après de nombreuses études réalisées, *in vivo* et *in vitro*, il se dégage que les anti-NK<sub>3</sub> seraient efficaces dans les maladies inflammatoires de l'intestin (rectocolites hémorragiques et maladie de Crohn) et que les anti-NK<sub>2</sub> seraient actifs dans les colopathies fonctionnelles. Seuls, pour l'instant, le SR48968 et le SR144190 seraient développés dans ces pathologies (Adis International, 1997).

### **3.2.7 Prolifération cellulaire**

Des taux élevés de substance P ont été retrouvés dans des cellules malignes. Les tachykinines seraient des facteurs de croissance pour les petites cellules du poumon. *In vitro* et *in vivo*, leurs actions pourraient être antagonisées par deux antagonistes peptidiques ((D-Arg<sup>1</sup>D-Phe<sup>5</sup>D-Tryp<sup>7,9</sup>Leu<sup>11</sup>)SP et (Arg<sup>6</sup>D-Tryp<sup>7,9</sup>MePhe<sup>8</sup>) SP(6-11)) (Ball D. I. et coll., 1994). Ces hexapeptides, bien que rapidement métabolisés, seraient sélectionnés comme candidats pour des essais cliniques chez l'homme dans la thérapie anticancéreuse.

Les tumeurs carcinomes des poumons et de l'intestin libéreraient des neurokinines A et de la substance P. Ces sécrétions pourraient contribuer au syndrome carcinoïde se traduisant par des flushs et des hypotensions (Boehmer C. et coll., 1989 ; Conlon J. M. et coll., 1988 ; Norheim I. et coll., 1987).

La substance P et les neurokinines A exercent une action prolifératrice sur les fibroblastes de la peau humaine (Ziche M. et coll., *Microvasc. Res.*, 1990). Les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>, respectivement GR71251 et L668169, antagonisent cet effet (Morbidelli L. et coll., 1993). Cependant, la substance P pourrait jouer un rôle dans la cicatrisation et par conséquent, les anti-NK<sub>1</sub> auraient des effets délétères ; les agonistes de cette tachykinine seraient plus bénéfiques dans la cicatrisation.

### **3.2.8 Arthrite**

L'arthrite est une inflammation articulaire aiguë ou chronique accompagnée d'une inflammation de la synoviale d'origine soit traumatique, soit infectieuse, soit de pathogénie inconnue.

Il a été constaté à la suite d'études (Lembeck F. et Gamse R., 1982 ; Hope P. J. et coll., 1990 ; Oku R. et coll., 1987 ; Schaible H. G. et coll., 1990) que la douleur dans l'arthrite résulte d'une augmentation de la libération de la substance P et de la neurokinine A dans la corne dorsale de la moelle épinière. L'injection de substances P en périphérie dans les articulations augmente sévèrement l'arthrite (Levine J. D. et coll., 1984). Ces articulations, dans lesquelles se développent de sévères arthrites, seraient plus richement innervées en fibres contenant de la substance P. La concentration des tachykinines serait augmentée dans le liquide synovial. Dans l'arthrite rhumatoïde, le mécanisme de l'inflammation neurogénique induite par les tachykinines a été évoqué (Iversen L. L., 1985).

Les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> seraient utilisés comme agent anti-arthritique et bloqueraient l'inflammation à l'intérieur de l'articulation et l'hypéralgie. Actuellement, le PD154057 serait développé dans l'arthrite rhumatoïde.

### **3.2.9 Maladies du système nerveux central**

Comme nous l'indiquions précédemment, les concentrations des tachykinines, dans certaines pathologies du système nerveux central sont retrouvées à des taux anormaux. De plus, ces tachykinines peuvent sélectivement moduler l'activité des neurones dopaminergiques du système mésolimbique (Arenas E. et coll., 1991 ; Alonso R. et coll., 1996). Les voies sérotoninergiques seraient activées par des agonistes NK<sub>3</sub> (Stoessl A. J et coll., 1988, 1990). De nombreuses études ont montré que les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub>, NK<sub>3</sub> pourraient avoir des effets antipsychotiques. Ces antagonistes et ceux des récepteurs NK<sub>2</sub> seraient dotés de propriétés anxiolytiques chez différents modèles animaux (Walsh D. M. et coll., 1995).

Les principales indications thérapeutiques au niveau du système nerveux central pourraient être les suivantes : anxiété, psychose, schizophrénie, attaque de panique, et maladie de Parkinson. Le PD154057, le CP96345, le CGP498235, le SR48968, le SR144190, le GR159897 et le SR142801 seraient utilisés dans le traitement de l'anxiété. Ce dernier serait aussi antipsychotique.

Toutes les données concernant les indications thérapeutiques des antagonistes des tachykinines sont des hypothèses. Les études cliniques les plus avancées, mises en place par les laboratoires pharmaceutiques, seraient au stade de la phase IIb du développement d'une nouvelle entité chimique.

## CONCLUSION

Depuis la découverte de la substance P (Von Euler U. S. et Gaddum J. H., 1931), de nombreuses tachykinines ont été mises en évidence. La recherche s'est réellement intensifiée lorsque la substance P a été séquencée pour la première fois dans les années 1970 (Leeman S. E. et Chang M.). Elle s'est traduite notamment par la révélation des neurokinines A et B et par la synthèse d'agonistes et d'antagonistes peptidiques et non peptidiques.

Les tachykinines et leurs antagonistes, depuis de récentes années, font l'objet d'un intérêt intense auprès des laboratoires pharmaceutiques du fait de leur spectre d'activité biologique très large. A travers ce document, nous avons essayé d'apporter un rationnel scientifique d'indications particulièrement au niveau de la douleur, de l'inflammation, du système nerveux central et des dysfonctionnements viscéraux. Cependant, le mécanisme d'action des tachykinines ne semble pas totalement élucidé et les données restent parfois obscures et contradictoires.

Il sera fascinant de suivre, dans les années à venir, l'aboutissement des études cliniques mises en route des antagonistes des tachykinines dans diverses pathologies humaines.

L'avenir confirmera-t-il les potentiels thérapeutiques des anti-NK<sub>1</sub>, anti-NK<sub>2</sub>, anti-NK<sub>2</sub> ?

## BIBLIOGRAPHIE

1 - ABELLI L., SOMMA V., MAGGI C. A., REGOLI D., ASTOLFI M., PARLANI M., ROVERO P., CONTE B. AND MELI A.

**Effects of tachykinins and selective tachykinin receptor agonists on vascular permeability in the rat lower urinary tract: evidence for the involvement of NK<sub>1</sub> receptors**

Auton. Pharmacol., 1989, 9, 253-263.

2 - ADVENIER C., ROUISSI N., NGUYEN Q. T., EMONDS-ALT X., BRELIERE J. C., NELIAT G., NALINE E. AND REGOLI D.

**Neurokinin A (NK<sub>2</sub>) receptor revised with SR48968, a potent non-peptide antagonist**

Biochem. Biophys. Res., 1992, 184, 1418-22.

3 - ALONSO R., FOURNIER M., CARAYON P., PETITPRETE G., LE FUR G., SOUBRIE P.

**Evidence for modulation of dopamine-neuronal function by tachykinin NK<sub>3</sub> receptor stimulation in gerbil mesencephalic cell culture**

Eur. J. Neurosci., 1996, 8, 801-808.

4 - ANASTASI A., FALCONIERI-ERSPARMER G.

**Occurrence of phyllomedusin, a physalaemin-like decapeptide from the skin of *Phyllomedusa bicolor***

Experientia, 1970, 26, 866-67.

5 - ANASTASI A., ERSPARMER V., ENDEAN R.

**Structure of uperolein, a physalaemin-like endecapeptide occurring in the skin of *Uperoleia rugosa* and *Uperoleia marmorata***

Experientia, 1975, 31, 394-95.

6 - ANASTASI A., MONTECUCCHI P., ERSPARMER V. AND VISSER J.

**Amino acid composition and sequence of kassinin, a tachykinin dodecapeptide from the skin of the African frog *Kassina senegalensis***

Experientia, 1977, 33, 857-858.

7 - ANDREWS P. L. R., RAPEPORT W. G. AND SANGER G. J.

**Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy.**

Trends Pharmacol. Sci., 1988, 9, 334.

- 8 - ANDREWS P. V. AND HELME R. D.  
**Tachykinin-induced vasodilatation in rat skin measured with a laser-Doppler flowmeter: evidence for receptor-mediated effects**  
Regul. Pept., 1989, 25, 267-275.
- 9 - ARAI H., EMSON P. C. AND CARRASCO L. H.  
**Huntington's disease: changes in tachykinin content in *post mortem***  
Brain. Ann. Neurol., 1987, 22, 587-594.
- 10 - ARENAS E., ALBERCH J., PEREZ-NAVARRO E., SOLSONA C., MARSAL J.  
**Neurokinin receptors differently mediate endogenous acetylcholine release evoked by tachykinins in the neostriatum**  
Neurosci., 1991, 11, 2332-8.
- 11 - BALL D. I., BERESFORD I. J. M., WREN G. P. A., PENDRY Y. D., SCHELDRIK R. L. G., WALSH D. M., TURPIN M. P., HAGAN R. M. AND COLEMAN R. A.  
***In vitro* and *in vivo* pharmacology of the non-peptide antagonist at tachykinin NK<sub>2</sub> receptor, GR159897**  
Brit. J. Pharmacol., 1994, 112, 48P.
- 12 - BARNES P. J., BARANIUK J. N., BELVISI M. G.  
**Neuropeptides in the respiratory tract. State of the art**  
Am. Rev. Respir. Dis., 1991, 144, 1187-1198 (part I) and 144, 1391-99 (part II).
- 13 - BARTHO L., MAGGI C. A., WHILHELM M., PATACCHINI R.  
**Tachykinin NK<sub>1</sub> and NK<sub>2</sub> receptors mediate atropine-resistant ileal circular muscle contractions evoked by capsaicin**  
Eur. J. Pharmacol., 1994, 259, 187-193.
- 14 - BEAL M. F., AND MAZUREK M. F.  
**Substance P-like immunoreactivity is reduced in Alzheimer's disease cerebral cortex**  
Neurology, 1987, 37, 1205-1209.
- 15 - BEATTIES D. T., CONNOR H. E., HAGAN R. M.  
**Recent developments in tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonists: prospects for the treatment of migraine headache**  
Can. J. Physiol. Pharmacol., 1995, 73, 871-877.

16 - BOCKAERT J.

**Les récepteurs à sept domaines transmembranaires : physiologie et pathologie de la transduction**

Médecine / sciences, 1995, 11, 382-94.

17 - BODEN P., EDEN J. M., HODGSON J., HORWELL D. C., HOWSON W., HUGHES J., Mc KNIGHT A. T., MEECHAM K., PRITCHARD M. C., RAPHY J., RATCLIFFE G. S., SUMAN-CHAUMHAN N., AND WOODRUFF G. N.

**The rational development of small molecule tachykinin NK<sub>3</sub> receptor selective antagonists. The utilisation of a dipeptide chemical library in drug design**

Bioorg. Med. Chem. Letters., 1994, 4(14), 1676-1684.

18 - BOEHMER C. G., NORMAN J., CATTON M., FINE L. G. AND MANTYH P. W.

**High level of mRNA coding for substance P, somastatin and  $\alpha$ -tubulin are expressed by rat and rabbit dorsal root ganglia neurons**

Peptides, 1989, 10, 1179-1194.

19 - BOICHOT E., LAGENTE V., PAUBERT-BRAQUET M., FROSSARD N.

**Inhaled substance P induces activation of alveolar macrophages and increases airway responses in the guinea-pig**

Neuropeptides, 1993, 25, 307-313.

20 - BOUNTRA C., BUNCE K., DALE T., GARDNER C., JORDAN C., TWISSELL D. AND WARD P.

**Anti-emetic profile of a non-peptide neurokinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist, CP-99994, in ferrets**

Eur. J. Pharmacol., 1993, 249, R3-R4.

21 - BOURRAS C., VALLET P. G., HOF P. R., CHARNAY Y., GOLAZ J. AND CONSTANTINIDIS J.

**Substance P immunoreactivity in Alzheimer disease: a study in cases presenting symmetric or asymmetric cortical atrophy**

Alzheimer Dis. Assoc. disord., 1990, 4, 24-34.

22 - BRAUNSTEIN G., FAJAC I., LACRONIQUE J., FROSSARD N.

**Clinical and inflammatory responses to exogenous tachykinins in allergic rhinitis**

Am. Rev. Respir. Dis., 1991, 144, 630-5.

- 23 - BRAUNSTEIN G., BUVRY A., LACRONIQUE J., DESJARDINS N., FROSSARD N.  
**Do nasal mast cells release histamine on stimulation with substance P in allergic rhinitis**  
Clin. Exp. Allergy., 1994, 24, 922-929.
- 24 - BRUNELLESCHI S., VANNI L., LEDDA F., GIOTTI A., MAGGI C. A., FANTOZZI R.  
**Tachykinins activate guinea-pig alveolar macrophages: involvement of NK<sub>2</sub> and NK<sub>1</sub> receptors**  
Br. J. Pharmacol., 1990, 100, 417-420.
- 25 - BUCK S. H., BURKS T. F., BROWN M. R. AND YAMAMURA H. I.  
**Reduction in basal ganglia and substantia nigra substance P levels in Huntington's disease**  
Brain Res., 1981, 209, 464-469.
- 26 - BUCK S. H., BURCHER E., SHULTS C. W., LOVENBERG W. AND O'DONAHUE T. L.  
**Novel pharmacology of substance K binding sites, a third type of tachykinin receptor**  
Science, 1984, 226, 987-989.
- 27 - BUELL G., SCHULZ M. F., ARKINSTALL S. J., MAURY K., MISSOTTEN M., ADAMI N., TALABOT F. AND KAWASHIMA E.  
**Molecular characterisation, expression and localisation of human neurokinin 3**  
FEBS Letter., 1992, 299, 90-95.
- 28 - BUENO L., MAZELIN L., THEODOROU V., FIORAMONTI J., EMONDS-ALT X.  
**Effect of SR 142801, a non peptide NK<sub>3</sub> receptor antagonist, on gut inflammation induced by trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)**  
Abstract, 1997, International tachykinins conference in Cairns, Australia.
- 29 - BURCHER E., BUCK S. H., LOVENBERG W. AND O'DONOHUE T. L.  
**Characterisation and autoradiographic localisation of multiple tachykinin binding sites in gastrointestinal tract and bladder**  
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1986, 236, 819-831.
- 30 - BURCHER E. AND BUCK S. H.  
**Multiple tachykinin binding sites in hamster, rat and guinea pig bladder**  
European Journal of Pharmacology, 1986, 128, 165-177.

- 31 - BURCHER E. AND BORNSTEIN J. C.  
**Localisation of substance P binding sites in submucous plexus of guinea pig ileum, using whole-mount autoradiography**  
Synapse, 1988, 2, 232-239.
- 32 - BURCHER E.  
**The study of tachykinin receptors**  
Clinical and Experimental Pharmacology, 1989, 16, 539-543.
- 33 - BUZZI M. G., AND MOSKOWITZ M. A.  
**The anti-migraine drug, sumatriptan (GR43175), selectivity blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater**  
Br. J. Pharmacol., 1990, 99, 202-206.
- 34 - BUZZI M. G., CARTER W. B., SHIMIZU T., HEATH III H. AND MOSKOWITZ M. A.  
**Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion**  
Neuropharmacology, 1991, 30, 1193-1200.
- 35 - CAESAR M., SEABROOK G. R. AND KEMP J. A.  
**Block of voltage-dependant sodium currents by the substance P receptor antagonist (+/- CP96345) in neurones cultured from the rat cortex**  
Physiol., Lond., 1993, 459, 397P.
- 36 - CASCIERI M. A., CHICCHI G. G., FREIDINGER R. M., COLTON C. D., PERLOW D. S., WILLIAMS B., CURTIS N. R., Mc KNIGHT A. T., MAGUIRE J. J., VEBER D. F. AND LIANG T.  
**Conformationally constrained tachykinin analogues which are selective ligands for the eledoisin binding site**  
Molecular Pharmacol., 1986, 29, 34-38.
- 37 - CASINI A., GEPPETTI P., MAGGI C. A. AND SURRENTI C.  
**Effects of CGRP neurokinin A and neurokinin A (4-10) on the mitogenic response of human peripheral blood mononuclear cells.**  
Naun. Schmied. Arch. Pharmacol., 1989, 339, 354-358.
- 38 - CHANG M. M., LEEMAN S. E.  
**Isolation of sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterisation as substance P**  
Bio. Chem., 1970, 245, 4784-90.

- 39 - CHANG M. M., LEEMAN S. E., NIALL H. D.  
**Amino acid sequence of substance P**  
Nature New Biol., 1971, 232, 86-87.
- 40 - CHESTER A. H., MARTIN G. R., BODELSSON M., ARNEKLO-NOBIN B.,  
TADJKANIMI S., TORNEBRANT K. AND YACoub M. H.  
**5 hydroxytryptamine receptor profile in healthy and disease human epicardial  
coronary arteries.**  
Cardiovasc. Res., 1990, 24, 932-7.
- 41 - CHUNG K. F., RODGERS D. F., BARNES P. J. AND EVANS T.W.  
**The role of increased microvascular permeability and plasma exudation in  
asthma**  
Eur. Resp. J., 1990, 3, 329-37.
- 42 - CONLON J. M., DENCON C. F., O'TOOLE L. AND THIM L.  
**Scyliorhinin I and II: two novel tachykinins from dogfish gut**  
FEBS Lett., 1986, 200, 116.
- 43 - CONLON J. M., KATSOALIA S., SCHMIDT W. E AND THIM L.  
**[Arg<sup>3</sup>] substance P and neurokinin A from chicken small intestine**  
Regul. Pept., 1988, 29, 171-180.
- 44 - CONLON J. M., DEACON C. F., GRIMELIUS L., CEDERMARK B., MURPHY R. F.,  
THIM L. AND CREUTZFELDT W.  
**Neuropeptide K-(1-24)-peptide: storage and release by carcinoid tumours**  
Peptides, 1988, 9, 859-866.
- 45 - COOPER W. J., ADAMS H. S., BELL R., AND AL.  
**GR159897 and related analogues as highly potent, orally active non peptide  
neurokinin NK<sub>2</sub> receptor antagonists**  
Bioorg. and Med. Chem. Lett., 1994, 6, 839-42.
- 46 - COY D. H., HEINZ-ERIAN P., JIANG N. Y., SASAKI Y., TAYLOR J., MOREAU J.  
P., WOLFREY W. T., GARCHER J. D. AND JENSEN R. T.  
**Probing peptide backbone function in bombesin**  
Biol. Chem., 1988, 11, 5056-5065.

47 - CRIMI N., PALERMO F., OLIVERA R., PALERMO B., POLOSA R., MISTRETTA A.  
**Protection of nedocromil sodium on bronchoconstriction induced by inhaled neurokinin A in the asthmatic patients**  
Clin. Exp. Allergy, 1992, 22, 75-81.

48 - CRYSTAL H. A. AND DAVIES P.  
**Cortical substance P-like immunoreactivity in cases of Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type**  
Neurochem., 1982, 38, 1781-1784.

49 - CUELLO A. C., EMSON P., DEL FIACCO M., GALE J., IVERSEN L. L., JESSELL T. M., KANAZAWA I., PAXINOS G. AND QUIK M.  
**Distribution and release of substance P in the central nervous system. In: Centrally Acting**  
Peptides, edited by J. Hughes, London: Macmillan, 1978, 135-155.

50 - D'ORLEANS-JUSTE P., DION S., DRAPEAU G. AND REGOLI D.  
**Different receptors are involved in the endothelium-mediated relaxation and the smooth muscle contraction of the rabbit pulmonary artery in response to substance P and related neurokinins**  
Eur. J. Pharmacol., 1986, 125, 37-44.

51 - D'ORLEANS-JUSTE P., CLAING A., TELEMAQUE S., WARNER T. D. AND REGOLI D.  
**Neurokinins produce selective vasoconstriction via NK<sub>3</sub> receptors in the rat mesenteric vascular bed**  
Eur. J. Pharmacol., 1991, 204, 329-334.

52 - DEVILLIER P., DESSANGES J. F., RAKOTOSIHANAKA F., GHAEM H. A., BOUSHEY H. A., LOCKHART A., MARSAC J.  
**Nasal responses to substances P and methacholine in subjects with and without allergic rhinitis**  
Eur. Respir. J., 1988, 1, 356-361.

53 - DIETL M. M.  
**Substance P et tachykinines**  
Neuropeptides et neuromédiateurs, J. Epelbaum, publié par les laboratoires Sandoz, 1992, 235-245.

- 54 - DIMITRIADOU V., BUZZI M. G., THEOHARIDES T. C. AND MOSKOWITZ M. A.  
**Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation**  
Neuroscience, 1992, 48, 187-203.
- 55 - DION S., D'ORLEANS-JUSTE P., DRAPEAU G., RHALEB N. E., ROUISSI N., TOUSSIGNANT C. AND REGOLI D.  
**Characterisation of neurokinin receptors in various isolated organs by the use of selective agonist**  
Life Sci., 1987, 41, 2269-2278.
- 56 - EDVINSSON L. AND UDDMAN R.  
**Immunohistochemical localisation and dilatory effect of substance P on human cerebral vessels**  
Brain Res., 1982, 232, 466-471.
- 57 - EEDY D. J., JOHNSTON C. F., SHAW C., BUCHANAN K. D.  
**Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study**  
The Journal of Investigative Dermatology, 1991, 96, 434-438.
- 58 - ELDE R., SCHALLING M., CECCATELLI S., NAKANISHI S. ET HOKFELT T.  
**Localisation of neuropeptide receptor mRNA in rat brain: initial observations using probes for neurotensin and substance P receptors**  
Neurosci. Letters, 1990, 120, 134-138.
- 59 - EMONDS-ALT X., VILAIN P., GOULAOUIC P., VINCENZO P., VAN BORECK D., ADVENIER C., NALINE E., NELIAT G., LE FUR G., BRELIERE J. C.  
**A potent and selective non-peptide antagonist of the neurokinin A (NK<sub>2</sub>) receptor**  
Life Sci., 1992, 50, 101 and 106.
- 60 - EMONDS-ALT X., DOUTREMEPUICH J. D., HEAULME M., NELIAT G., SANTUCCI V. AND AL.  
***In vitro* and *in vivo* biological activities of SR140333, a novel potent non peptide tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist**  
European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413.

61 - EMONDS-ALT X., BICHON D., DUCOUX J. P., HEAULME M., MILOUX B., PONCELET M., PROIETTO V., VANBROECK D., VILAIN P., NELIAT G., SOUBRIE P., LE FUR G. AND BRELIERE J. C.

**SR142801, the first potent non peptide antagonist of the tachykinin NK<sub>3</sub> receptor**

Life Sci., 1995, 56, 27-32.

62 - ERSPARMER V.

**Ricerche preliminaria sulla moschatina**

Experientia, 1949, 5, 79.

63 - ERSPAMER V., ANASTASI A.

**Structure and pharmacological actions of eledoisin, the active endecapeptide of the posterior salivary glands of Eledone**

Experientia, 1962, 18, 58-59.

64 - ERSPARMER V., ANASTASI A., BERTACCINI G., CEI J. M.

**Structure and pharmacological actions of physaleumin, the main active polypeptide of the skin of *Physalaemus fuscumalatus***

Experientia, 1964, 20, 489-90.

65 - ERSPARMER V.

**Biogenic amines and active polypeptides of the amphibian skin**

Ann. Rev. Pharmacol., 1971, 11, 327-50.

66 - EVANS T. W., DIXON C. M., CLARKE B., CONRADSON T. B., BARNES P. J.

**Comparison of neurokinin A and substance P on cardiovascular and airway function in man**

Br. J. Pharmacol., 1988, 25, 273-275.

67 - FAHY J. V., WONG H. H., GEPPETTI P. AND AL.

**Effect of an NK<sub>1</sub> receptor antagonist, CP-99,994, on hypertonic saline-induced bronchoconstriction and cough in male asthmatic subjects**

Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 152, 879-884.

68 - FAJAC I., FROSSARD N.

**Neuropeptides de l'innervation nasale et rhinite allergique**

Rev. Mal. Resp., 1994, 11, 357-367.

69 - FLEETWOOD-WALKER S. M., MITCHELL R., HOPE P. J., EL-YASSIR N.,  
MOLONY V. AND BLADON C. M.

**The involvement of neurokinin receptor subtypes in somatosensory processing  
in the superficial dorsal horn of the cat**

Brain Res., 1990, 519, 169-182.

70 - FOLKERS K., HAKANSON R., HORIG H., XU J. C. AND LEANDER S.

**Biological evaluation of SP antagonists**

Br. J. Pharmacol., 1984, 83, 449-456.

71 - FOLKERS K., FENG D. M., ASANO N., HAKANSON R., WEISENFELD-HALLIN Z.,  
LEANDER S.

**Spantide II an effective tachykinin antagonist having high potency and  
negligible neurotoxicity**

Proc. Natl. Sci. USA, 1990, 87, 4833-4835.

72 - FOREMAN J. C., JORDAN C. C., OEHME P. AND RENNER H.

**Structure-activity relationships for some substance P-related peptides that cause  
wheal and flare reactions in human skin**

Physiol. Lond., 1983, 335, 449-465.

73 - FROSSARD N., RHODEN K. J. AND BARNES P. J.

**Influence of epithelium on guinea pig airways responses to tachykinins: role of  
endopeptidases and cyclooxygenases**

Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 248, 292-298.

74 - FROSSARD N., ADVENIER C.

**Tachykinin receptors and the airways**

Life Sci., 1991, 49, 1941-1953.

75 - FUJII T., MURAI M., MORIMOTO H. AND AL.

**Pharmacological profile of high affinity dipeptide NK<sub>1</sub> receptor antagonist,  
FK888**

Br. J. Pharmacol., 1992, 107, 785-9.

76 - FULLER R. W., CONRADSON T. B., DIXON C. M. S., CROSSMAN D. C., BARNES  
P. J.

**Sensory neuropeptide effects in human skin**

Br. J. Pharmacol., 1987, 92, 781-788.

- 77 - GALE J. S., BIRD E. D., SPOKE E. G., IVERSEN L. L. AND JESSELL T.  
**Human brain substance P: distribution in controls and Huntington's chorea**  
Neurochem., 1978, 30, 633-634.
- 78 - GARRET C., CARRIETTE A., FARDIN V., MOUSSAOUI S., PEYRONEL J. F.,  
BLANCHARD J. C., LAUDURON P. M.  
**Pharmacological properties of potent and selective non peptide substance P  
antagonist**  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1991, 88, 10208-10212.
- 79 - GENTRY S. E.  
**Tachykinin receptors mediating airway macromolecular secretion**  
Life Sci., 1991, 48, 1609-18.
- 80 - GEPPETTI P., BERTRAND C., BACCI E., HUBER O. AND NADEL J. A.  
**Characterisation of tachykinin receptors in ferret trachea by peptide agonists  
and antagonists**  
Amer. J. Physiol., 1993, L265, 164-9.
- 81 - GERARD N. P., EDDY R. L., SHOWS T. B. AND GERARD C.  
**The human neurokinin A (substance K) receptor**  
Biol. Chemistry, 1990, 265, 20455-20462.
- 82 - GERARD N. P., GARRAWAY L. A., EDDY R. L., SHOWS T. B., IJIMA H.,  
PAQUET J. L. AND GERARD C.  
**Human substance P receptor (NK<sub>1</sub>): organisation of the gene, chromosome  
localisation and functional expression of cDNA clones**  
Biochemistry, 1991, 30, 10640-10646.
- 83 - GETHER U., JOHANSEN T. E. AND SCHWARTZ T. W.  
**Chimeric NK<sub>1</sub> (substance P)/NK<sub>3</sub> (neurokinin B) receptors**  
Biol. Chem., 1993, 268, 7893-7898.
- 84 - GIANNETTI A., GIROLOMONI G.  
**Skin reactivity to neuropeptides in atopic dermatitis**  
Br. J. of Dermatol., 1989, 121, 681-688.

- 85 - GIARDINA G. A. M., FARINA C., FOLEY J. J. AND AL.  
**SB223142: a novel quinoline neurokinin-3 receptor antagonist with high potency selectivity and oral activity**  
 XIV<sup>TH</sup> International symposium on Medicinal Chemistry, the Netherlands, 1996, oral communication-2, 2-44.
- 86 - GIARDINA G. A. M., RAVEGLIA L. F. AND GRUGNI M.  
**Lead generation and lead optimisation processes in the discovery of selective nonpeptide neurokinin receptor antagonists**  
 Drug of the Future, 1997, 22, 1235-1257.
- 87 - GIULIANI S., MAGGI C. A. AND MELI A.  
**NK<sub>1</sub> receptors mediate the tachykinin stimulation of salivary secretion: selective agonists provide further evidence**  
 Eur. J. Pharmacol., 1988, 150, 377-379.
- 88 - GOLDIN E., KARMELI F., SELINGER Z. AND RACHMILEWITZ D.  
**Colonic substance P levels are increased in ulcerative colitis and decreased in chronic severe constipation**  
 Dig. Dis. Sci., 1989, 34, 754-757.
- 89 - GUARD S., HORWELL D. C., HOWSON W., HUGHES J., PRITCHARD M. C., ROBERTS E., REES D., WATLING K. J. AND WOODRUFF G. N.  
**Rational design of high affinity NK<sub>1</sub> and NK<sub>2</sub> tachykinin receptor ligands**  
 Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 56P.
- 90 - HAGAN R. M., IRELAND S. J., JORDAN C. C., BERESFORD I. I. M., STEPHENS-SMITH M., EWAN G. AND WARD P.  
**GR71251 a novel potent and highly selective antagonist at neurokinin NK<sub>1</sub> receptor**  
 Br. J. Pharmac., 1990, 99, 62P.
- 91 - HAGAN R. M., IRELAND S. J., JORDAN C. C., BERESFORD I. I. M., DEAL M. J. AND WARD P.  
**Receptor selective, peptidase-resistant agonists at NK<sub>1</sub> and NK<sub>2</sub> receptors: new tools for investigating neurokinin function**  
 Neuropeptides, 1991, 19, 127-135.
- 92 - HÄGERMARK Ö., HÖKFELT T. AND PERNOW B.  
**Flare and itch induced by substance P in human skin.**  
 J. Invest. Dermatol., 1978, 71, 233-235.

- 93 - HAGIWARA D., MIYAKE H., MORIMOTO H., MURAI M., FUJII T., MATSUO M.  
**Studies on neurokinin antagonists. 2. Design and structure-activity relationships of novel tripeptide substance P antagonists, N-[N-(N-acetyl-Lthreonyl)-N<sup>1</sup>-formyl-D-tryptophyl]-N-methyl-N-(phenylmethyl)-L-phenylalaninamide and its related compounds**  
Med. Chem., 1992, 35, 3184-3191.
- 94 - HARGREAVES R. J., TATTERSALL F. D., RYCROFT W., WOODFORD K., LADDUWAHETTY T., KEOWN L., MERCHANT K., SWAIN C. J., MACLEOD A., BAKER R., FRANCIS B., BURNS D., BER E., CASCIERI P., METZGER J., MACINTYRE D. E., WILLIMSON A. R., IVERSEN L. L., HILL R. G.  
**Evidence that the anti-emetic effects of NK<sub>1</sub> receptor antagonists are centrally mediated**  
Can. J. Physiol. Pharmacol., 1994, 72 (suppl.), 45.
- 95 - HARRISON T., WILLIAM B. J., SWAIN C. J., BALL R. G.  
**Piperidine ether based hNK<sub>1</sub> antagonists 1: determination of the relative and absolute stereochemical requirements**  
Bioorg. and Med. Chem. Lett., 1994, 4, 2545-50.
- 96 - HARTUNG H. P., HEININGER K., SCHAFFER B. AND TOYKA K. V.  
**Substance P and astrocytes: stimulation of the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism**  
FASEB J., 1988, 2, 48-51.
- 97 - HELKE C. J., KRAUSE J. E., MANTYH P. W., COUTURE R., AND BANNON M. J.  
**Diversity in mammalian tachykinin peptidergic neurons: multiple peptides, receptors and regulatory mechanisms**  
FASEB J., 1990, 4, 1606-1615.
- 98 - HENRY J. L.  
**Substance P and Neurokinins**  
New York: Springer-Verlag. In press, 1987.
- 99 - HERSHEY A. D. AND KRAUSE J. E.  
**Molecular characterisation of a functional cDNA encoding the rat substance P receptor**  
Science, 1990, 247, 958-962.

- 100 - HOPE P. J., JARROTT B., SCHAIBLE H. G., CLARKE R. W., DUGGAN A. W.  
**Release and spread of immunoreactive neurokinin A in the cat spinal cord in a model of acute arthritis**  
Brain Res., 1990, 529, 292-299.
- 101 - HOPKINS B., POWELL S. J., DANKS P., BRIGGS I. AND GRAHAM A.  
**Isolation and characterisation on the human lung NK<sub>1</sub> receptor cDNA**  
Biophys. Biochem. Res. Comm., 1991, 180, 1110-1117.
- 102 - HORWELL D. C.  
**Use of the chemical structure of peptides as the starting point to design non peptide agonists and antagonists at peptide receptors: example with cholecystokinin and tachykinins**  
Bioorg. and Med. Chem., 1996, 4, 1573-6.
- 103 - INOUE H., NAGATA N., AND KOSHIHARA Y.  
**Involvement of tachykinin receptors in oedema formation and plasma extravasation induced by substance P, neurokinin A and neurokinin B in mouse ear**  
Inflamm. Res., 1996, 45, 316-323.
- 104 - IVERSEN L. L.  
**The possible role of neuropeptides in the pathophysiology of rheumatoid arthritis**  
J. Rheumatology, 1985, 12, 399-400.
- 105 - IWAMOTO I., KIMURA A., TANAKA M., TOMIOKA H., YOSHIDA S.  
**Skin reactivity to substance P, not to neurokinin A, is increased in allergic asthmatics**  
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1990, 93, 120-125.
- 106 - JACQUES L., COUTURE R., DRAPEAU G. AND REGOLI D.  
**Capillary permeability induced by intravenous neurokinins, receptor characterisation and mechanism of action**  
Naun. Schmied. Arch. Pharmacol., 1989, 340, 170-179.
- 107 - JANCZO G., HUSZ S. AND SIMON N.  
**Impairment of axon reflex vasodilatation after herpes zoster**  
Clin. Exp. Dermatol., 1983, 8, 27-31.

- 108 - JOOS G. F., PAUWELS R., VAN DER STRAETEN M. E.  
**Effect of inhaled substance P and neurokinin A in the airways of normal and asthmatic subjects**  
Thorax, 1987, 42, 779-83.
- 109 - JOOS G. F., PAUWELS R., VAN DER STRAETEN M. E.  
**The effect of nedocromil sodium on the bronchoconstrictor effect of neurokinin A in subjects with asthma**  
Allergy Clin. Immunol., 1989, 83, 663-8.
- 110 - JOOS G. F. AND PAUWELS R.  
**Mechanism involved in neurokinin-induced bronchoconstriction**  
Arch. int. Pharmacodyn., 1990, 303, 132-146.
- 111 - JORDAN C. C., OEHME P., EDS.  
**Substance P: Metabolism and Biological Actions**  
London: Taylor and Francis, 1985, 260.
- 112 - JULIA V. AND BUENO L.  
**Peripheral and central NK<sub>3</sub> receptors are differentially involved in colonic and abdominal responses to rectal distension in rats**  
Abstract, Gastroenterology, 1994.
- 113 - JUNG M.  
**SR142801. Effect on the reduction of exploratory behaviour by central tachykinin NK<sub>3</sub> receptor stimulation in gerbil**  
Sanofi Report, 1998.
- 114 - KANGAWA K., MINAMINO N., FUKUDA A., MATSUO H.  
**Neurokinin K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord.**  
Biochem Biophys. Res. Commun., 1983, 114, 533-40.
- 115 - KHAWAJA A. M., DUNCAN F. R.  
**Tachykinins: receptor to effector**  
Int. J. Biochem. Cell Biol., 1996, 28 (7), 721-738.
- 116 - KIMURA S., OKADA M., SUGITA Y., KANAZAWA I., MUNIKA E.  
**Novel neuropeptides, neurokinins a and b, isolated from porcine spinal cord.**  
Proc. Jpn. Acad. Ser., 1983, B59, 101-4.

- 117 - KLEINMAN J. E., HONG J., IADAROLA M., GOVONI S. AND GILLIN C. J.  
**Neuropeptides in human brain *post mortem* studies**  
Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1995, 9, 91-95.
- 118 - KONTUREK S. J., JAWOREK J., TASLER J., CIESZKOWSKI M. AND PAWLIK W.  
**Effect of substance P and its C-terminal hexapeptide on gastric and pancreatic secretion in the dog**  
Am. J. Physiol. Scand., 1981, 241, G74-G81.
- 119 - KRAUSE J. E., MACDONALD M. R. AND TAKEDA Y.  
**The polyprotein nature of substance P precursors**  
Bioessays, 1989, 10, 62-69.
- 120 - KRIS R. M., SOUTH V., SALTZMAN A., FELDER S., RICCA G. A., JAYE M., HUEBNER K., KAGAN J., CROCE C. M. AND SCHLESSINGER J.  
**Cloning and expression of the human substance K receptor and analysis of its role in mitogenesis**  
Cell Growth and Differentiation, 1991, 2, 15-22.
- 121 - KRIS M. G., RADFORD J., PIZZO B. AND AL.  
**Dose-ranging anti-emetic trial of the NK<sub>1</sub> receptor antagonist CP122721: a new approach for acute and delayed emesis following cisplatin**  
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1996, 15, A1780.
- 122 - LADDUWAHETTY T., BAKER R., CASCIERA M. A. AND AL.  
**N-Heteroryl-2-phenyl-3-(benzyloxy)piperidines: a novel class of potent orally active human NK<sub>1</sub> antagonists**  
Med. Chem., 1996, 39, 2907-14.
- 123 - LAITINEN L. A., HEINO M., LAITINEN A., KAVA T. AND HAAHTELA T.  
**Damage of the airway epithelium and bronchial respiratory tract in patients with asthma**  
Am. Rev. Respi. Dis., 1985, 131, 599-606.
- 124 - LANIYONU A., SLIWINSKI-LIS E. AND FLEMING N.  
**Different tachykinin receptor subtypes are coupled to the phosphoinositide or cAMP signal transduction pathways in rat submandibular glands.**  
FEBS Letter, 1988, 240, 186-190.

125 - LAUFER R., WORMSER U., FRIEDMAN Z. Y., GILON C., CHOREV M., AND SELINGER Z.

**Neurokinin B is preferred agonist for a neuronal substance P receptor and its action is antagonised by enkephalin**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 7444-7448

126 - LAUFER R., GILON C., CHOREV M. AND SELINGER Z.

**Characterisation of a neurokinin B receptor site in rat brain using a highly selective radioligand**

Biol. Chem., 1986, 261, 10257-10264.

127 - LAURENZI M. A., PERSSON M. A. A., DALSGAARD C. J., HAEGERSTRAND A.

**The neuropeptide substance P stimulates production of interleukine 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide**

Scand. J. Immunol., 1990, 31, 529-34.

128 - LEANDER S., HAKANSON R., ROSELL S., FOLKERS K., SUNDLER F. AND TORNQVIST K.

**A specific substance P antagonist blocks smooth muscle contractions induced by noncholinergic nonadrenergic nerve stimulation**

Nature, 1981, 294, 467-469.

129 - LEE C. M., IVERSEN L. L., HANLEY M. R., AND SANDBERG B.

**The possible existence of multiple receptors for substance P.**

Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1982, 318, 281-287.

130 - LEE C. M., CAMPEBELL N. J., WILLIAMS B. J. AND IVERSEN L. L.

**Multiple tachykinin binding sites in peripheral tissues and brain**

Eur. J. Pharmacol., 1986, 130, 209-217.

131 - LEE H. R., HO W., DOUGLAS S. D.

**Substance P augments tumour necrosis factor release in human monocyte-derived macrophages**

Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1994, 1, 419-23.

132 - LEEMAN S. E., HAMMERSHLAG R.

**Stimulation of salivary secretion by a factor from hypothalamic tissue**

Endocrinology, 1967, 81, 803-10.

133 - LEMBECK F. AND GAMSE R.

**Substance P in peripheral sensory processes. In: Substance P in the nervous system, edited by R. Porter and M. O'Connor**

London. Pitman, 1982, 35-54. (Ciba Found. Symp. 91).

134 - LEVINE J. D., CLARK R., DEVOR M., HELMS C., MOSKOWITZ M. A. AND BASBAUM A. I.

**Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis**

Science Wash. DC, 1984, 226, 547-549.

135 - LOTZ M., VAUGHAN J. H. AND CARSON D. A.

**Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes**

Science, 1988, 241, 1218-1221.

136 - LOWE J. A., EWING F. E., SNIDER R. M. AND AL.

**2-Aryl-1-azabicyclo[2.2.2]octanes as novel non peptide substance P antagonists**

Bioorg. and Med. Chem. Lett., 1994, 6, 839-42.

137 - LOWE J. A. III.

**Tachykinin antagonists in the treatment of asthma**

Emerging Drugs, 1996, 1-18.

138 - MAC LEAN S., GANONG A., SEYMOUR P. A., SNIDER R. M., DESAI M. C., OSEN T., BRYCE D. K., LONGO K. P., REYNOLD L. S., ROBINSON G., SCHMIDT A. W., SIOK K., AND HEYM J.

**Pharmacology of CP99994, a non peptide antagonist of the tachykinin NK<sub>1</sub> receptor.**

Pharmac. Exp. Ther., 1993, 267, 472-479.

139 - MAGGI C. A., GIULIANI S., SANTICIOLI P., REGOLI D. AND MELI A.

**Peripheral effects of neurokinins: functional evidence for the existence of multiple receptors**

Auton. Pharmacol., 1987, 7, 243-255.

140 - MAGGI C. A., SANTICIOLI P., PATACCHINI R., CELLERINI M., TURINI D., BARBANTI G., BENEFORTI P., ROVERO P. AND MELI A.

**Contractile response of the human isolated urinary bladder to neurokinins: involvement of NK<sub>2</sub> receptors**

Eur. J. Pharmacol., 1988, 145, 335-340.

141 - MAGGI C. A., GIULIANI S., BALLATI L., LECCI A., MANZANI S., PATACCHINI R., RENZETTI A. R., ROVERO P., QUARTARA L. AND GIACHETTI A.

***In vivo* evidence for tachykininergic transmission using a new NK<sub>2</sub> receptor selective antagonist, MEN 10376**

Pharmacol. Exp. Therap., 1991, 257, 1172-1178.

142 - MAGGI C. A., PATACCHINI R., FENG D. M. AND FOLKERS K.

**Activity of spantide I and II at various tachykinin receptors and NK<sub>2</sub> tachykinin receptor subtypes**

Eur. J. Pharmacol., 1991, 197, 167-174.

143 - MAGGI C. A.

**The role of peptides in the regulation of micturition reflex**

An update, Gen. Pharmacol., 1991, 22, 1-43.

144 - MAGGI C. A., PATACCHINI R., MEINI S. AND GIULIANI S.

**Tachykinin receptors and receptor antagonists**

J. Auton. Pharmacol., 1993, 13, 23-29.

145 - MAGGI C. A.

Eur. Respir. J., 1993, 6, 735-742.

146 - MAGGI C. A., ASTOLFI M., GIULIANI S., GOSCO C., MANZANI S., MEINI S., PATACCHINI R., PAVONE V., PEDONE C., QUARTARA L., RENZETTI A. R. AND GIACHETTI A.

**MEN 10627, a novel polycyclic peptide antagonist of tachykinin NK<sub>2</sub> receptors**

Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271, 1489-1500.

147 - MAGGI C. A.

**The effects of tachykinins on inflammatory and immune cells**

Regulatory Peptides, 1997, 70, 75-90.

148 - MAGGI C. A. AND SCHWARTZ T. W.

**The dual nature of the tachykinin NK<sub>1</sub> receptor**

TIPS, 1997, 18, 351

149 - MAGGIO J. E., SANDBERG B., BRADLEY C. V., IVERSEN L. L., SANTIKARN S., AND AL.

**Substance K: a novel tachykinin in mammalian spinal cord**

See Skrabanek and Powell, 1983, 20-21.

150 - MANTYH C. R., GATES T. S., ZIMMERMAN R. P., WELTON M. L., PASSARO E. P., VIGNA JR S. R., MAGGIO J. E., KRUGER L. AND MANTYH P. W.

**Receptor binding sites for substance P, but not substance K or neuromedin K, are expressed in high concentrations by arterioles, venules, and lymph nodules in surgical specimens obtained from patients with ulcerative colitis and Crohn disease**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1988, 85, 3235- 3239.

151 - MARKOWITZ S., SAITO K. AND MOSKOWITZ M. A.

**Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain**

Neurosci., 1987, 7, 4129-4136.

152 - MASTRANGELO D., MATHISON R., HUGGEL H. J., DION S., D'ORLEANS-JUSTE P., RHALEB N. E., DRAPEAU G., ROVERO P. AND REGOLI R.

**The rat isolated portal vein: a preparation sensitive to neurokinins, particularly neurokinin B**

Eur. J. Pharmacol., 1987, 134, 321-326.

153 - MASU Y., NAKAYAMA K., TAMAKI H., HARADA Y., KUNO M. AND NAKANISHI S.

**cDNA cloning of bovine substance K receptor through oocyte expression system**

Nature, 1987, 329, 836-838.

154 - MATRAN R., ALVING K., MARTLING C. R., LACROIX J. S., LUNDBERG J. M.

**Effects of neuropeptides and capsaicin on tracheobronchial blood flow in the pig**

Acta. Physiol. Scand., 1989, 135, 335-342.

155 - MAUBORGNE A., JAVOY-AGID A. F., LEGRAND J. C., AGID Y. AND CESSÉLIN F.

**Decrease of substance P-like immunoreactivity in the substantia nigra and pallidum of Parkinsonian brains**

Brain Res., 1983, 268, 167-170.

156 - Mc KNIGHT A. T., MAGUIRE J. J., ELLIOT N. J., FLETCHER A. E., FOSTER A. C., TRIDGETT R., WILLIAMS B. J., LONGMORE J. AND IVERSEN L. L.

**Pharmacological specificity of novel, synthetic, cyclic peptides as antagonists at tachykinin receptors**

Brit. J. Pharmacol., 1991, 104, 355-360.

157 - MELCHIORRI P. AND NEGRI L.

**Evolutionary aspects of amphibian peptides, in *Evolution and Tumour Pathology of the Neuroendocrine System* (eds Falkmer S., Hakanson R. and Sunder F., p231-244)**

Elsevier, Amsterdam, 1984, p288.

158 - MINAMINO N., KANGAWA K., FUKUDA A., MATSUO H.

**Neuromedin L: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord**  
Neuropeptides, 1984, 4, 157-66.

159 - MORBIDELLI L., MAGGI C. A. AND ZICHE M.

**Effect of selective tachykinin receptor antagonists on the growths of human skin fibroblasts**

Neuropeptides, 1993, 24, 335-41.

160 - MORI K., ASAKURA S., MORIKA W. A., CHAEN T., WATANABE N., MOGI G., TAKEYAMA M.

**Effect of terfenadine on substance P and VIP concentrations in nasal secretions from nasal allergy patients**

Can. J. Physiol. Pharmacol., 1994, 72 (Supl.), 266.

161 - MORIMOTO H., YAMASHITA M., MATSUDA A., MIYAKE H., FUJII T.

**Effects of FR113680 and FK224, novel tachykinin receptor antagonists, on cigarette smoke-induced rat tracheal plasma extravasation**

Eur. J. Pharmacol., 1992, 224, 1-5.

162 - MOSKOWITZ M. A. AND BUZZI M. G.

**Neuroeffector functions of sensory fibres: implication for headache mechanisms and drug actions**

Neurol., 1991, 238, S18-S22.

163 - MOUSLI M., BRONNER C., BUEB J. L., TSCHIRHART E., GIES J. P. AND LANDRY Y. J.

Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 250, 329-335.

164 - MUNEKATA E.

**Neurokinin A and B**

Comp. Biochem. Physiol., 1991, 98c, 171-179.

165 - MURAI M., MAEDA Y., HAGIWARA D., MIYAKE H., IKARI N., MATSUO M. AND FUJII T.

**Effects of NK<sub>1</sub> receptor antagonist, FK888, on constriction and plasma extravasation induced in guinea pig airway by neurokinins and capsaicin**

Eur. J. Pharmacol., 1993, 236, 7-13.

166 - MURRAY C. W., COWAN A., WRIGHT D. L., VAUGHT J. L. AND JACOBY H. I.

**Neurokinin-induced salivation in the anaesthetised rat: a three receptor hypothesis**

Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 242, 500-506.

167 - MYERS A. C., UNDEM B. J.

**Electrophysiological effects of tachykinins and capsaicin on guinea-pig bronchial parasympathetic neurons**

Physiol., 1993, 470, 665-79.

168 - NAKAI S., IKURA Y., AKIMOTO K., SHIRAKI K.

**Substance P-induced cutaneous and bronchial reactions in children with bronchial asthma**

Am. Allergy., 1991, 66, 155-161.

169 - NAKAJIMA T., YASUHARA T., ESPARMER V., FALCONIERI-ERSPARMER G., NEGRI L. AND ENDEAN R.

**Physalaemin and bombesin-like peptides in the skin of the Austrialian leptodactylid frog *Uperoleia rugosa***

Chem. Parm. Bull., 1980, 28, 689-695.

170 - NAKANISHI S.

**Substance P precursor and kininogen: their structures, gene organisation, and regulation**

Physiol. Rev., 1987, 67, 1117-1142.

171 - NAKANISHI S.

**Mammalian tachykinin receptors**

Rev. Neurosci., 1991, 14, 123-126.

172 - NANTEL F., ROUISSI N., RHALEB N. E., DION S., DRAPEAU G. AND REGOLI D.

**The rabbit jugular vein is a contractile NK<sub>1</sub> receptor system**

Eur. J. Pharmacol., 1990, 179, 457-462.

- 173 - NANTEL F., ROUISSI N., RHALEB N. E., JUKIC D. AND REGOLI D.  
**Pharmacological evaluation of the angiotensin, kinin and neurokinin receptors on the rabbit vena cava**  
Cardiovasc. Pharmacol., 1991, 18, 398-405.
- 174 - NARUMI S. AND MAKI Y.  
**Stimulatory effects of substance P on neurite extension and cAMP levels in cultured neuroblastoma cells**  
J. Neurochim., 1978, 30, 1321-1326.
- 175 - NAUKKARINEN A., NICKOLOFF B. J., FARBER E. M.  
**Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis**  
J. Invest. Dermatol., 1989, 92, 125-126.
- 176 - NAWA H., HIROSE T., TAKASHIMI H., INAYAMA S.  
**Nucleotide sequences of cloned cDNAs for two types of bovine brain SP precursor**  
Nature, 1983, 306, 32-36.
- 177 - NGUYEN-LE X. K., NGUYEN Q. T., GOBEIL F. AND AL.  
**Pharmacological characterisation of SR142801, a new non peptide antagonist of the neurokinin NK<sub>3</sub> receptor**  
Pharmacology, 1996, 52, 283-291.
- 178 - NILSSON J., VON EULER A. M. AND DALSGAARD C. J.  
**Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K**  
Nature, 1985, 315, 61-63.
- 179 - NORHEIM I., WILANDER E., OBERG K., THEODORSON-NORHEIM E., LUNDQVIST M. L., LINDGREN P. AND BERG J.  
**Tachykinin production by carcinoid tumours in culture**  
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1987, 23, 689-695.
- 180 - OKU R., SATOH M. AND TAKAGI H.  
**Release of substance P from the spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats**  
Neurosci. Lett., 1987, 74, 315-319.

- 181 - OTSUKA M., KONISHI S., TAKAHASHI T.  
**The presence of a motoneuron-depolarizing peptide in bovine dorsal roots of spinal nerves**  
Proc. Jpn. Acad., 1972, 48, 342-46.
- 182 - PATACCHINI R., QUARTARA L., ASTOLFI M., PAVONE V., PEDONE C., LOMBARDI A., GIACHETTI A., AND MAGGI C. A.  
**MEN 10627, a potent polycyclic peptide antagonist at tachykinin NK<sub>2</sub> receptors**  
Brit. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 111, 316P.
- 183 - PAYAN D. G., BREWSTER D. R. AND GOETZL E. J.  
**Specific stimulation of human T lymphocytes by substance P**  
Immunology, 1983, 131, 1613-1615.
- 184 - PETITET F., BEAUJOAN J. C., SAFFROY M., TORRENS Y. AND GLOWINSKI J.  
**The non peptide NK<sub>2</sub> antagonist SR48968 is also a NK<sub>3</sub> antagonist in the guinea pig but not in the rat**  
Biophys. Res. Commun., 1993, 191, 180-187.
- 185 - PONCELET M.  
**Effect on turning behaviour induced by intrastriatal injection of senktide, a NK<sub>3</sub> receptor agonist, in gerbil**  
Sanofi Report, 1998.
- 186 - REGOLI D., MIZRAHI P., D'ORLEANS-JUSTE P. AND ESCHER E.  
**Receptors for substance P. Classification by agonist fragments and homologues**  
Eur. J. Pharmacol., 1984, 97, 171-177.
- 187 - REGOLI D., DRAPEAU G., DION S. AND D'ORLEANS-JUSTE P.  
**Pharmacological receptors for substance P and neurokinins**  
Life Sci., 1987, 40, 109-117.
- 188 - ROBERTS G.W., FERREIR I. N., LEE Y., CROW T. J., JOHNSTONE E. C., OWENS D. G., BACARESE-HAMILTON A. J., MCGREGOR G., O'SHAUGHNESSY D., POLAK J. M. AND BLOOM S. R.  
**Peptides, the limbic lobe and schizophrenia**  
Brain Res., 1983, 288, 199-211.

- 189 - ROCCON A., MARCHIONNI D., NISATO D.  
**Study of SR142801, a new potent non peptide NK<sub>3</sub> receptor antagonist on cardiovascular responses in conscious guinea pig**  
 Br. J. Pharmacol., 1996, 118, 1095-1102.
- 190 - RODGERS D. F., AURSUDKIJ B. AND BARNES P. J.  
**Effects of tachykinins on mucus secretion in human bronchi *in vitro***  
 Eur. J. Pharmacol., 1989, 174, 283-6.
- 191 - ROSS R. A. C.  
**Neuropathology of Huntington's chorea**  
 Handbook of Clinical Neurology: Extrapyramidal Disorders, edited by P. J. Vinken, G. W. Bruyn, and H. L. Klawans, Elsevier, Amsterdam, 1986, 5, 315-326.
- 192 - ROVERO P., PESTELLINI V., RHALEB N. E., DION S., ROUISSI N., TOUSIGNANT C., TELEMAQUE S., DRAPEAU G. AND REGOLI D.  
**Structure-activity studies of neurokinin A**  
 Neuropeptides, 1989, 13, 263-270.
- 193 - ROVERO P., PESTELLINI V., MAGGI C. A., PATACCHINI R., REGOLI D. AND GIACHETTI A.  
**A highly selective NK<sub>2</sub> tachykinin receptor antagonist containing D-Tryptophan**  
 Eur. J. Pharmacol., 1990, 175, 113-115.
- 194 - SAITO K., MARKOWITZ S. AND MOSKOWITZ M. A.  
**Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches**  
 Neurol., 1988, 24, 732-737.
- 195 - SAITO K., KONISHI H., TAKANO Y., NONAKA S., SAKAGUCHI K., SHIMOHIGASHI Y. AND KAMIYA H.  
**Characterisation of tachykinin receptors in endothelial cells of porcine artery**  
 Neurosci. Letters, 1990, 110, 337-342.
- 196 - SARAU H. M., GRISWOLD D. E., FOLEY J. J. AND AL.  
**Pharmacology of SB223412, a selective high affinity orally active non peptide NK<sub>3</sub> receptor antagonist**  
 Peptide Receptors Symposium Montreal, Canada, Abstract, 1996, P4.6, 69.
- 197 - SARAU H. M. (SKB GROUP)  
 3<sup>ème</sup> conférence internationale sur les tachykinines, Cairns, Australie, 1997.

- 198 - SASAI Y. AND NAKANISHI S.  
**Molecular characterisation of rat substance K receptor and its mRNA**  
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1989, 165, 695-702.
- 199 - SCHACHTER M. AND THAIN E. M.  
**Chemical and pharmacological properties of the potent slow contracting substance (kinin) in wasp venom**  
Br. J. Pharmacol., 1954, 9, 352-354.
- 200 - SCHAIBLE H. G., JARROTT B., HOPE P. J. AND DUGCAN A. W.  
**Release of immunoreactive substance P in the spinal cord during development of acute arthritis in the knee joint of the cat: a study with antibody microphobes**  
Brain Res., 1990, 529, 214-223.
- 201 - SHIGEMOTO R., YOKOTA Y., TSCHIDA K. AND NAKANISHI S.  
**Cloning and express of rat neuromedin K receptor cDNA**  
Biol. Chemistry., 1990, 265, 623-628.
- 202 - SNIDER R. M., CONSTANTINE J. W., LOWE III J. A., LONGO K. P., LEBEL W. AND HESS H. J.  
**A potent non peptide antagonist of the substance P (NK<sub>1</sub>) receptor**  
Science, 1991, 251, 435-437.
- 203 - SOLWAY J. AND LEFF A.  
Appl. Physiol., 1991, 71, 2077-2087.
- 204 - STABLES J. M., ARKINSTALL S., BERESFORD I. J. M., SEALE P., WARD P., AND HAGAN R. M.  
**A novel peptidic tachykinin antagonist which is potent at NK<sub>3</sub> receptor**  
Neuropeptides, 1993, 24, 232.
- 205 - STABLES J. M., BERESFORD I. J. M., ARKINSTALL S., IRELAND S. J., WALSH D. M., SEALE P., WARD P. AND HAGAN R. M.  
**GR138676, a novel peptidic tachykinin antagonist which is potent at NK<sub>3</sub> receptors**  
Neuropeptides, 1994, 27, 333-341.
- 206 - STEINBERG R.  
**SR142801. Effect on senktide-induced norepinerphrine release in the guinea-pig cortex as measured by *in vivo* microdialysis**  
Sanofi Report, 1998.

- 207 - STEPHENSON J. A., BURCHER E. AND SUMMER R. J.  
**Autoradiographic demonstration of endothelium-dependant <sup>125</sup>I-Bolton  
Hunter substance P binding to dog carotid artery**  
Eur. J. Pharmacol., 1986, 124, 377-378.
- 208 - STOESSL A. J., DOURISH C. T., IVERSEN S. D.  
**The NK<sub>3</sub> tachykinin receptor agonist senktide elicits 5HT-mediated behaviour  
following central or peripheral administration in mice and rats**  
Br. J. Pharmacol., 1988, 94, 285-7.
- 209 - STOESSL A. J., DOURISH C. T., IVERSEN S. D.  
**Pharmacological characterisation of the behaviour syndrome induced by the  
NK<sub>3</sub> tachykinin agonist senktide in rodents: evidence for mediation by  
endogenous 5HT**  
Brain Res., 1990, 517, 111-6.
- 210 - SUNDELIN J. B., PROVVEDINI D. M., WAHLESTEDT C., LAURELL H., POHL J.  
S., AND PETERSON P. A.  
**Molecular cloning of the murine substance K and substance P receptor genes**  
Eur. J. Biochem., 1992, 203, 625-631.
- 211 - SUZUKI N., MIZUNO K., GOMI Y.  
**Tachykinin-induced contractions in the circular muscle of guinea pig ileum**  
Jpn. J. Pharmacol., 1994, 65, 233-240.
- 212 - SWAIN C. J., FONG T. M., HAWORTH S. N., OWEN S. N., SEWARD E. M.,  
STARDER C. D.  
**Quinuclidine-based NK<sub>1</sub> antagonists, the role of benzhydryl**  
Bioorg. and Med. Chem. Lett., 1995, 5, 1261-4.
- 213 - SWAIN C. J.  
**Neurokinin receptor antagonists**  
Exp. Opin. Ther. Patents., 1996, 6 (4), 367-378.
- 214 - TAKEDA Y. AND KRAUSE J. E.  
**Pharmacological and molecular biological studies on the diversity of rat  
tachykinin NK<sub>2</sub> receptor subtypes in rat CNS, duodenum, vas deferens and  
urinary bladder**  
Ann. New York. Acad. Sci., 1991, 632, 479-482.

- 215 - TATTERSALL F. D., RYCROFT W., HARGREAVES R. J. AND HILL R. G.  
**The tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist CP99994 attenuates cisplatin induced emesis in the ferret**  
Eur. J. Pharmacol., 1993, 249, R5-R6.
- 216 - TATTERSALL F. D., RYCROFT W., HARGREAVES R. J. AND HILL R. G.  
**Enantioselective inhibition of apomorphine-induced emesis in the ferret by the neurokinin<sub>1</sub> receptor antagonist CP99994**  
Neuropharmacology, 1994, 33, 259-60.
- 217 - TENOVUO O., RINNE U. K. AND VILJANEN M. K.  
**Substance P immunoreactivity in the *post mortem* brain**  
Brain Res., 1984, 303, 113-116.
- 218 - TORU M., WATANABE S., SHIBUYA H., NISHIKAWA T., NODA K., MITSUSHIO H., ICHIKAWA H., KURUMAJI A., TAKASHIMA M., MATAGA N. AND OGAWA A.  
**Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in *post mortem* brains of chronic schizophrenic patients**  
Acta. Psychiatr. Scand., 1988, 78, 121-137.
- 219 - TSCHUDA K., SHIGEMOTO R., YOKOTA Y. ET NAKANISHI S.  
**Tissues distribution and quantification of the mRNA for three rat tachykinin receptors**  
Eur. J. Biochem., 1990, 193, 751-757.
- 220 - VAN GIERBERGEN P. L. M., SHALTZER S. A., HENDERSON A. K., LAI J., NAKANISHI S., YAMAMURA H. I. AND BUCK S. H.  
**Characterisation of tachykinin peptide NK<sub>2</sub> receptor transfected into murine fibroblast B82 cell**  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 1661-1665.
- 221 - VON EULER U. S., GADDUM J. H.  
**An unidentified depressor substance in certain tissue extracts**  
Physiol., 1931, 72, 74-87.
- 222 - WALLENGREN J., HAKANSON R.  
**Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve mediated responses**  
European J. Pharmacol., 1987, 143, 267-273.

- 223 - WALSH D. M., STRATTON S. C., HARVEY F. J., BERESFORD I. J. M., HAGAN R. M.  
**The anxiolytic-like activity of GR159897, a non-peptide NK<sub>2</sub> receptor antagonist, in rodent and primate models of anxiety**  
 Psychopharmacology, 1995, 121, 186-191.
- 224 - WEBSTER M. E.  
**Recommendation for nomenclature and units. In Handbook of Experimental Pharmacology XXV: Bradykinin, Kallidin and Kallikrein**  
 Springer Verlag, Berlin (Edited by Erdos E. G.), 1970, 659-664.
- 225 - WOOD J. D., PECK O. C., SHARMA H. S. AND AL.  
**A non peptide neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>) receptor antagonist suppresses initiation of acute inflammation in the colon of the cotton-top tamarin model for spontaneous colitis and colon cancer**  
 Gastroenterology, 1996, 110, A1047.
- 226 - YAMASHITA K., KOIDE Y., AND AIYOSHI Y.  
**Effects of substance P on thyroidal cAMP levels and thyroid hormone release from canine thyroid slice**  
 Life Sci., 1983, 32, 2163-2166.
- 227 - YASUHARA T., NAKJIMA T., FALCONIERI-ERSPARMER G. AND ESPARMER V.  
**New tachykinins Glu<sup>2</sup>Pro<sup>5</sup>-Kassinin (Hyalambates-kassinin) and hyalambatin in the skin of the African rhacophorid frog Hyalambates maculatus**  
 Biomed. Res., 1981, 2, 613-617.
- 228 - YOKOTA Y., SASAI Y., TANAKA K., FUJIWARA T., TSCHUDA K., SHIGEMOTO R., KAKIZUKA A., OHKUBO H. AND NAKANISHI S.  
**Molecular characterisation of a functional cDNA for rat substance P receptor**  
 Biol. Chemistry, 1989, 264, 17469-17652.
- 229 - ZICHE M., MORBIDELLI L., PACINI M., GEPPETTI P., ALESSANDRI G. AND MAGGI C. A.  
**Substance P stimulates neovascularization *in vivo* proliferation of cultured endothelial cells.**  
 Microvasc. Res., 1990, 40, 264-278.
- 230 - ZICHE M., MORBIDELLI L., PACINI M., DOLORA P. AND MAGGI C. A.  
**NK<sub>1</sub> receptors mediate the proliferation response of human fibroblasts to tachykinins**  
 Brit. J. Pharmacol., 1990, 100, 11-4.

## **LABORATOIRES CITES**

- FUJISAWA
- GLAXO - WELLCOME
- MENARI
- MERCK
- MERCK SHARP AND DOME
- MERELL DOWN
- NOVARTIS
- RHONE POULENC RORER
- SANOFI
- SMITHKLINE BEECHAM
- WARNER-LAMBERT
- LILLY
- PARKE-DAVIS
- PFIZER

## **BANQUES DE DONNEES UTILISEES**

- ADIS INTERNATIONNAL, 1997, version électronique.
- PHARMA PROJECT, 1997.
- R. & D. FOCUS, 97, version électronique.

# TABLE DES MATIERES

Introduction .....	1
<b>1. Généralités .....</b>	<b>2</b>
1.1 Définition .....	2
1.2 Historique .....	4
1.3 Origine moléculaire des tachykinines de mammifères .....	7
1.4 Récepteurs .....	8
<b>2. Agonistes - Antagonistes .....</b>	<b>13</b>
2.1 Localisation des récepteurs aux tachykinines de mammifères .....	13
2.2 Agonistes des tachykinines de mammifères .....	13
2.2.1 Tachykinines endogènes .....	13
2.2.2 Tachykinines de synthèse : agonistes peptidiques .....	16
2.3 Antagonistes des tachykinines de mammifères .....	17
2.3.1 Antagonistes peptidiques .....	17
2.3.1.1 Antagonistes peptidiques des récepteurs NK <sub>1</sub> .....	17
2.3.1.2 Antagonistes peptidiques des récepteurs NK <sub>2</sub> .....	21
2.3.1.3 Antagonistes peptidiques des récepteurs NK <sub>3</sub> .....	23
2.3.2 Antagonistes non peptidiques .....	24
2-3-2-1 Antagonistes non peptidiques des récepteurs NK <sub>1</sub> .....	24
2-3-2-2 Antagonistes non peptidiques des récepteurs NK <sub>2</sub> .....	32
2-3-2-3 Antagonistes non peptidiques des récepteurs NK <sub>3</sub> .....	34
<b>3. Effets biologiques des tachykinines de mammifères et potentiels thérapeutiques des antagonistes des tachykinines de mammifères .....</b>	<b>51</b>
3.1 Actions biologiques des tachykinines de mammifères .....	51
3.1.1 Transmission de la douleur .....	51
3.1.2 Implication des tachykinines dans certaines maladies du système nerveux central .....	52
3.1.2.1 Maladie de Huntington .....	52
3.1.2.2 Maladie de Parkinson .....	52
3.1.2.3 Schizophrénie .....	53
3.1.2.4 Maladie d'Alzheimer .....	53
3.1.3 Inflammation .....	53
3.1.3.1 Extravasation des protéines plasmatiques .....	54
3.1.3.2 Dégranulation mastocytaire .....	54

3.1.3.3	<i>Contraction des muscles lisses</i> .....	55
3.1.3.4	<i>Recrutement des cellules inflammatoires</i> .....	59
3.1.4	Stimulation de sécrétions .....	60
3.1.5	Vasodilatation, vasoconstriction .....	61
3.1.6	Effet Emétique .....	61
3.2	Potentiels thérapeutiques des antagonistes des tachykinines de mammifères .....	62
3.2.1	Migraine .....	62
3.2.2	Analgésie .....	63
3.2.3	Nausées et vomissements .....	63
3.2.4	Pathologies pulmonaires .....	64
3.2.4.1	<i>Asthme</i> .....	64
3.2.4.2	<i>Rhinite allergique</i> .....	65
3.2.5	Maladies de la peau .....	66
3.2.6	Maladies inflammatoires intestinales .....	68
3.2.7	Prolifération cellulaire .....	68
3.2.8	Arthrite .....	69
3.2.9	Maladies du système nerveux central .....	70
	<b>Conclusion</b> .....	<b>71</b>
	<b>Bibliographie</b> .....	<b>72</b>

BON A IMPRIMER N° 16

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DENAUD CECILE - LES TACHYKININES : DONNEES RECENTES ET INTERET FUTUR EN THERAPEUTIQUE - 101 Pages - THESE DE PHARMACIE - UNIVERSITE DE LIMOGES - FACULTE DE PHARMACIE - 1998.

## RESUME :

L'ensemble de l'industrie pharmaceutique s'intéresse depuis plusieurs années à une classe particulière de neuropeptides : les tachykinines.

Dans cette optique, il nous a paru nécessaire de faire une synthèse bibliographique sur les tachykinines des mammifères.

Les tachykinines sont des neuromodulateurs appartenant à la famille des peptides. Elles ont en commun la même séquence d'acides aminés, -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, au niveau de leur carboxyl terminal. Les principaux membres sont la substance P, la neurokinine A et la neurokinine B.

Les tachykinines et leurs antagonistes, depuis de récentes années, font l'objet d'un intérêt intense auprès des laboratoires pharmaceutiques du fait de leur spectre d'activité biologique très large. Ces antagonistes seront peut être demain une nouvelle arme pour combattre certaines pathologies inflammatoires, gastro-intestinales, pulmonaires et du système nerveux central.

**MOTS CLES :** AGONISTES - ANTAGONISTES - NEUROKININE A - NEUROKININE B - PEPTIDIQUES - SUBSTANCE P - TACHYKININE - THERAPEUTIQUE.

## JURY :

Madame le Professeur OUDART Nicole ..... - Président  
Docteur LAGORCE Jean-François ..... - Juge  
Docteur SOFEIR Maurice ..... - Juge  
Docteur VIGNOLES Philippe ..... - Juge