

PROK1, une nouvelle cible théranostique de la prématurité spontanée ?

Résumé La prématurité constitue un problème majeur de santé publique et ne dispose d'aucun biomarqueur permettant de prédire avec certitude sa survenue. De façon intéressante, la protéine circulante PROK1 a récemment été identifiée comme biomarqueur potentiel dont les niveaux circulants sont augmentés depuis la 24^e semaine de gestation chez les femmes qui présenteront un accouchement prématuré spontané. L'idée de ce projet est de développer et de caractériser des outils moléculaires qui cibleraient et/ou bloqueraient les voies de signalisation de cette protéine afin de proposer de nouvelles stratégies, plus spécifiques et moins onéreuses.

Mots-clés Prématurité, prokinétiques, biomarqueur, inflammation, molécules chimiques, anticorps bloquants.

Abstract PROK1: New theranostic target for preterm birth?

Preterm birth (PTB) is a major public health problem, for which no reliable biomarker to predict its occurrence is available. Interestingly, the circulating protein PROK1 has recently been identified as a new circulating biomarker of PTB, from the 24th week of gestation. The aim of this study is to develop and characterize molecular tools that can target and/or block the signaling pathways of PROK1 in order to propose new, more specific, and less costly strategies.

Keywords Preterm birth, prokinetics, biomarker, inflammation, chemical molecules, blocking antibodies.

La prématurité, un enjeu menaçant de la santé publique

Les accouchements prématurés (AP) représentent un des problèmes obstétricaux les plus importants, concernant près de 15 millions de naissances et un million de décès dans le monde chaque année [1-2]. Ces naissances surviennent avant huit mois et demi de grossesse, soit trente-sept semaines d'aménorrhées (SA). Les conséquences pour le nouveau-né sont importantes puisque le développement de ses organes vitaux n'est pas terminé. La prématurité est associée à des conséquences néonatales à court, moyen et long terme, notamment l'augmentation du risque de maladies chroniques pulmonaires et gastro-intestinales, le développement de

troubles neurologiques (retards mentaux, troubles de l'apprentissage, de la vision ou de l'audition), ainsi qu'une augmentation du taux de mortalité après la naissance [1-3] (figure 1). Ces conséquences nécessitent une prise en charge lourde (couveuse, assistance respiratoire, alimentation par sonde gastrique, etc.) et impliquent l'engagement d'importants moyens financiers. En France, on estime en 2010 le coût moyen par nouveau-né prématuré à 105 000 € contre 1 728 € pour les enfants nés à terme [4].

Deux types de prématurités se distinguent : la prématurité induite (PI) et la prématurité spontanée (PS). La PI résulte d'une décision médicale qui fait suite à l'identification de problèmes de santé affectant la mère et/ou le fœtus et pour lesquels il est nécessaire d'arrêter la grossesse [1]. La PS

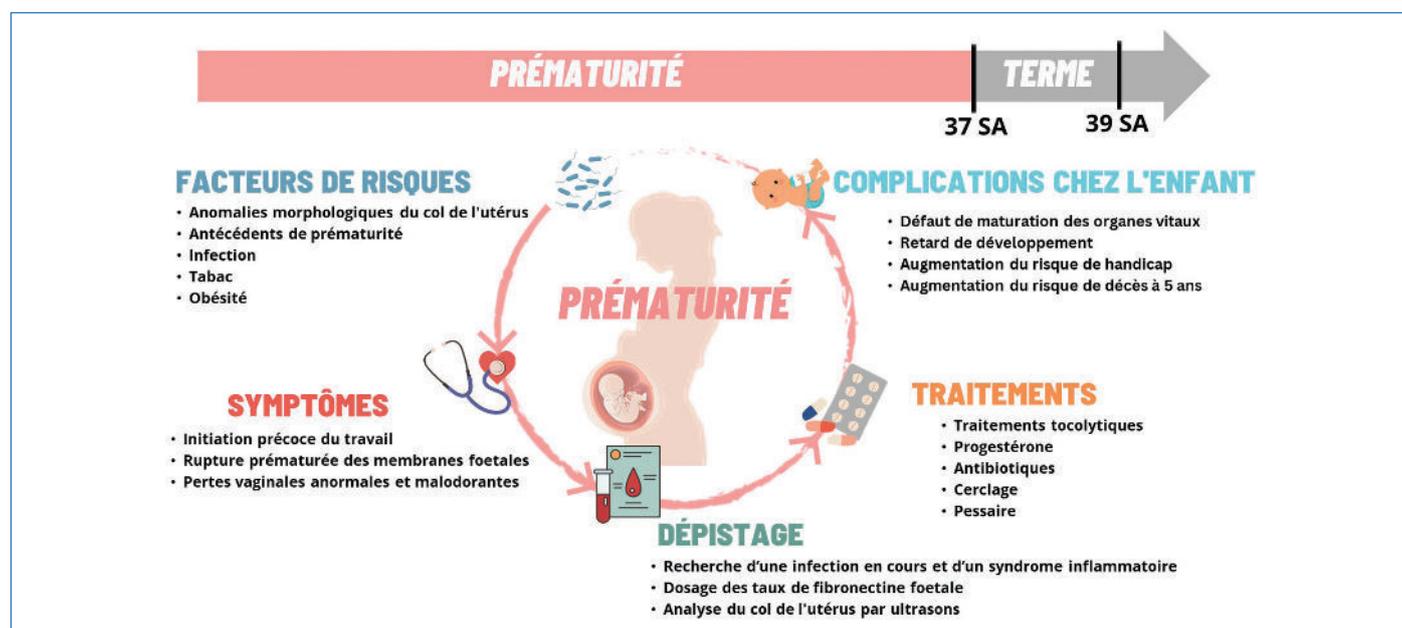


Figure 1 - Illustration des étapes de la survenue de la prématurité incluant les causes, les symptômes révélateurs, les techniques de dépistage disponibles, les traitements proposés à ce jour, ainsi que les conséquences retrouvées chez les enfants.

 Techniques de dépistage	Forces	Faiblesses
Recherche d'infection	Recherche d'agents pathogènes (PCR, culture) [2] Les agents pathogènes sont retrouvés dans différents fluides biologiques	Certaines souches sont difficiles à identifier avec précision dans le temps imparti [2] Faible sensibilité de détection [2]
Fibronectine fœtale	Dosage des taux de fibronectine fœtale dans les sécrétions vaginales [5] Bon indicateur de la rupture des membranes fœtales [5] Haute sensibilité [6]	Faux positifs [5]
Contractions	Suivi de la fréquence des contractions et du déclenchement du travail Bonne corrélation à la prématurité	Grande variabilité du profil des contractions chez les femmes
Ultrasons	Longueur et consistance du col de l'utérus [5] Risque de prématurité plus élevé si le col de l'utérus est court et/ou dilaté [5]	Faible prédiction (notamment si grossesses multiples) [5]

Tableau I - Outils prédictifs utilisés à ce jour en clinique pour le diagnostic de la prématurité.

représente, en France, la moitié des cas de prématurité. Elle survient suite à l'activation précoce du mécanisme de travail qui précède l'accouchement, ou fait suite à la rupture prématurée des membranes fœtales [1, 5]. Les principaux facteurs de risques de la prématurité sont des antécédents de prématurité, des anomalies morphologiques du système génital, des membranes fœtales altérées, ou la présence d'agents infectieux [1] (*figure 1*). Les infections représenteraient d'ailleurs une des causes principales de la PS car la présence d'agents infectieux est retrouvée dans près de 25 à 40 % des cas de prématurité [1].

La prise en charge de ces femmes est donc primordiale mais reste très complexe, car peu de moyens de prédiction et de prévention efficaces sont disponibles à ce jour.

Le besoin d'outils prédictifs et préventifs pour les menaces d'accouchements prématurés

La prédiction de la prématurité spontanée est difficile car elle est étroitement dépendante de la cause de la prématurité et des outils à la disposition des soignants. À ce jour, aucune méthode de prédiction ne montre une sensibilité suffisante pour identifier, à temps, les femmes à risque tout en étant assez spécifique pour éviter les interventions inutiles et les soins très onéreux [5].

Les techniques les plus utilisées actuellement en clinique se basent sur la mesure des taux de fibronectine dans les sécrétions vaginales, sur la recherche d'un syndrome inflammatoire ou d'une infection en cours dans le sang et/ou les urines et/ou les sécrétions vaginales, sur le suivi des contractions, ou encore sur l'analyse morphologique du col de l'utérus par ultrasons [5] (*figure 1* et *tableau I*). Cependant, la diversité des tableaux cliniques complique l'identification d'un biomarqueur unique pour la prédiction de la prématurité.

La forte association entre la prématurité et les infections bactériennes rend l'utilisation des antibiotiques pertinente dans la prévention de la prématurité (*tableau II*). Néanmoins, aucune étude n'a démontré que leur administration confère un bénéfice direct dans la réduction du risque de prématurité. Les antibiotiques sont souvent donnés trop tardivement pour empêcher l'infection et restent peu spécifiques car la souche bactérienne en cause de la menace est rarement identifiable

dans le temps imparti de la prise de décision [2]. Par ailleurs, de récentes études ont démontré que le traitement par les antibiotiques pendant la grossesse pouvait impacter la santé du fœtus [2]. L'utilisation d'outils mécaniques tels que le cerclage ou le pessaire sont utilisés en routine pour retarder l'accouchement [7]. La progestérone est également largement utilisée avec une efficacité importante pour certaines grossesses. Cependant, cette efficacité reste controversée en fonction des stades de la grossesse et des études réalisées [8]. Enfin, les tocolytiques basés sur l'inhibition des contractions utérines sont largement utilisés (*tableau II*). Les contractions ciblées par ce traitement sont la conséquence d'une réponse inflammatoire importante qui va déclencher le processus de travail et causer un accouchement prématuré [9]. Aucun de ces traitements ne présente une efficacité totale car la majorité des molécules utilisées n'agit que sur les conséquences de l'inflammation et non sur les causes sous-jacentes. Actuellement, les groupes de recherches s'intéressent de plus en plus aux stratégies qui permettraient de réduire l'inflammation associée à cette condition [9]. Dans ce cadre, notre équipe s'oriente vers la caractérisation du rôle d'une nouvelle protéine dénommée la prokinétine-1 (PROK1) dans la prématurité et dans son contrôle des mécanismes inflammatoires associés. Cette protéine serait impliquée dans le processus inflammatoire du déclenchement des accouchements et constituerait une cible prometteuse dans la prévention de la prématurité et/ou le traitement des menaces d'accouchements prématurés (MAP).

Intérêt des prokinétines dans la prise en charge des MAP

Qu'est-ce que les prokinétines ?

Depuis plusieurs années, notre équipe de recherche travaille activement sur une nouvelle famille de protéines, découverte en 2001 chez l'humain : les prokinétines. Cette famille est composée de deux ligands, dénommés PROK1 et PROK2. Ces deux ligands sont capables de se lier avec des affinités quasiment similaires à leurs deux récepteurs PROKR1 et PROKR2 (*figure 2*). Ces récepteurs sont couplés aux protéines G (RCPG) et sont constitués d'une extrémité N-terminale extracellulaire, de sept hélices transmembranaires, de trois boucles

Traitements	Forces	Faiblesses
Antibiotiques	Bonne disponibilité des antibiotiques	Faible efficacité [2] Administration souvent trop tardive [2] Risque d'impact négatif sur la santé du fœtus [2]
Tocolytiques	Inhibiteurs des contractions [10] Prolongation de la grossesse [10]	Traitement des conséquences et non des causes des MAP [9] Effet tardif après 48 h de traitement [10]
Cerclage	Prolongation de la grossesse	Risque d'effets délétères sur le fœtus
Progestérone	Rôle sur la contractilité utérine, la dilatation cervicale et l'initiation du travail [8] Réduction du risque d'accouchement et de la morbidité néonatale pour certaines grossesses	Efficacité très controversée en fonction des grossesses et des études [8]
Pessaire	Diminution de la pression exercée par le fœtus sur le col de l'utérus et le bouchon muqueux [7]	Efficacité controversée en fonction des études [7]

Tableau II - Forces et faiblesses des traitements proposés actuellement pour la prévention de la prématurité.

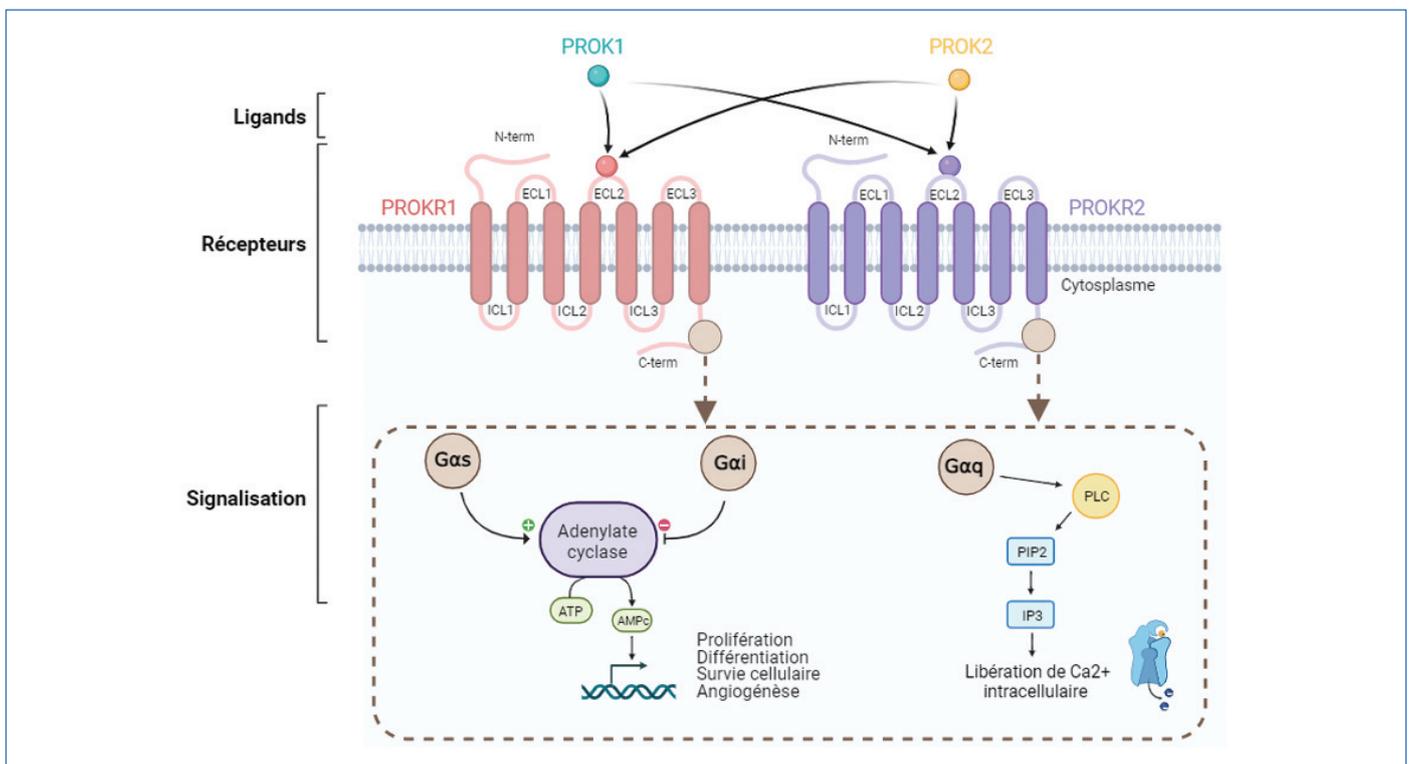


Figure 2 - Structures et voies de signalisations de la famille des prokinétines.

intracellulaires (ICL1, ICL2 et ICL3), de trois boucles extracellulaires (ECL1, ECL2, ECL3) et d'une queue C-terminale cytoplasmique qui est impliquée dans la liaison aux protéines G (figure 2). La reconnaissance des ligands a lieu au niveau de la boucle extracellulaire ECL2 des récepteurs exprimés à la membrane et induit la transduction du signal intracellulaire. Les boucles intracellulaires 2 et 3 interagissent avec les protéines G décrites en figure 2 [11].

Rôle clé de PROK1 durant la grossesse

De nombreuses études ont rapporté le rôle majeur de PROK1 dans le contrôle des processus clés du développement placentaire [12]. Ses niveaux circulants sont augmentés

d'un facteur cinq au premier trimestre de la grossesse en comparaison à ceux observés chez les femmes non enceintes [12]. PROK1 et ses récepteurs sont également fortement exprimés par les cellules composant le placenta et les membranes fœtales qui entourent le fœtus. Plus précisément, le ligand PROK1 est exprimé par les syncytiotrophoblastes (unité endocrine du placenta), par les macrophages fœtaux, ainsi que par les trophoblastes du chorion (composant des membranes fœtales) [13]. Les récepteurs des prokinétines sont exprimés, quant à eux, par les cellules endothéliales, les cellules trophoblastiques et par les cellules épithéliales de l'amnios (autre composant des membranes fœtales) [13].

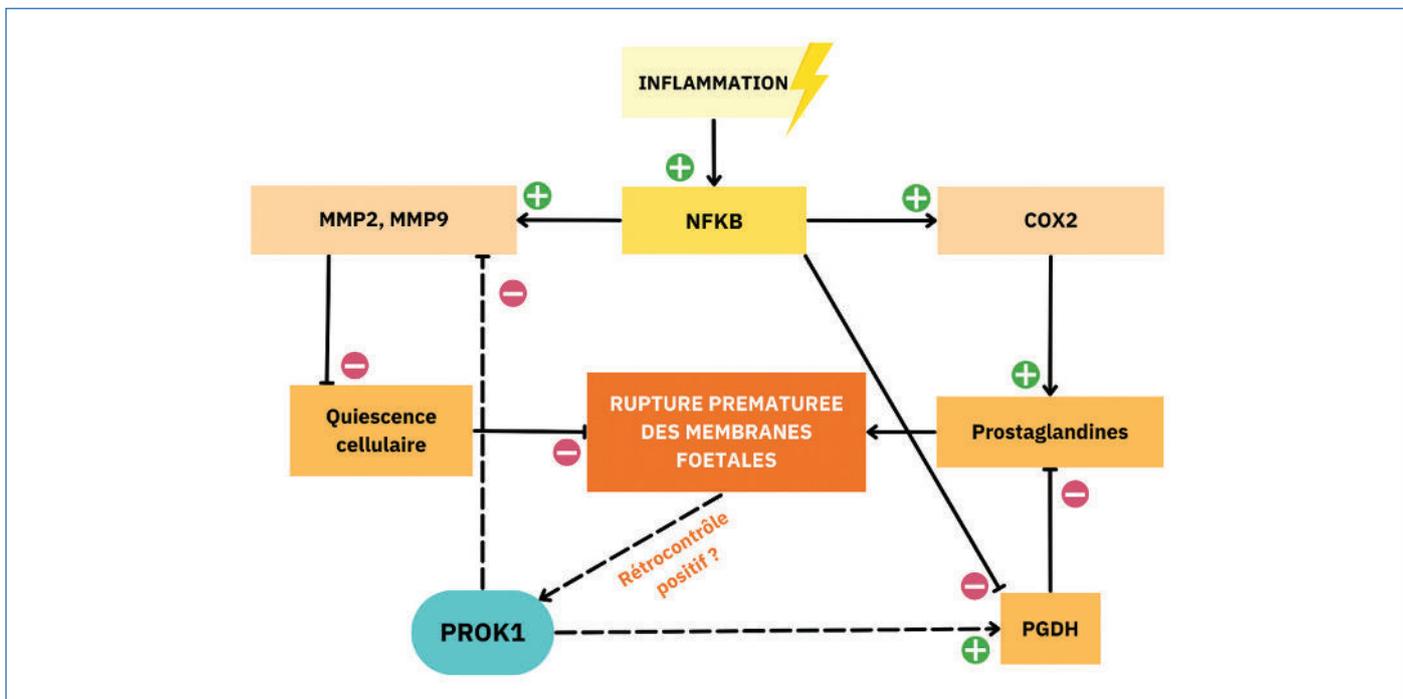


Figure 3 - Illustration résumant nos hypothèses sur le rôle de PROK1 dans la régulation de l'initiation du travail dans un contexte de prématurité [13-15].

PROK1 : un candidat potentiel pour prédire des accouchements prématurés

Rôle de PROK1 dans les mécanismes de l'accouchement

Le processus de travail qui précède l'accouchement joue un rôle déterminant dans la programmation du terme d'une grossesse. L'initiation trop précoce de ce mécanisme est généralement associée à un accouchement prématuré.

Dans ce contexte, notre équipe a démontré que les taux circulants de PROK1 augmentaient progressivement pendant le dernier trimestre de la grossesse et qu'ils chutaient brutalement au moment de l'initiation de la phase de travail [13] (figure 3). L'expression de PROK1 a été retrouvée dans le placenta et les membranes fœtales, mais du fait de sa sécrétion plus élevée par le chorion, il a été proposé que la régulation de l'expression de PROK1 soit contrôlée davantage par ce tissu. En effet, l'ajout du ligand PROK1 sur des modèles de culture *in vitro* de membranes fœtales a montré une implication de ce facteur dans le phénomène de quiescence qui précède le déclenchement du travail. Cela se manifeste notamment par une diminution de l'expression des métalloprotéases 2 et 9 impliquées dans le mécanisme menant à la rupture des membranes [13] (figure 3). En outre, une activation de l'enzyme PGDH (15-hydroxyprostaglandin déshydrogénase) par PROK1 suggère son implication dans la quiescence avant le début du travail [13] (figure 3). Ces résultats suggèrent que dans les conditions physiologiques, PROK1 serait un facteur de quiescence de la cavité intra-utérine et que ses baisses de niveaux circulants ou *in situ* seraient associées à un déclenchement de l'accouchement.

Dérégulation de PROK1 dans la prématurité

Concernant la prématurité, notre équipe de recherche a récemment démontré que les taux circulants du ligand PROK1 étaient significativement plus élevés dans le plasma de patientes allant accoucher prématurément en comparaison à des femmes contrôles enceintes et sans complication de la grossesse. Cette augmentation a été observée dès la

24^e semaine d'aménorrhée (SA), avec un écart entre les cas de prématurité et les cas contrôles d'autant plus important que la grossesse progresse (28, 32, 36 SA). Ces résultats sont en cours de validation sur des cohortes plus larges obtenues dans le cadre de collaborations avec des départements d'obstétrique et de gynécologie, à l'échelle nationale et internationale.

Inflammation et rôle hypothétique de PROK1 dans la prématurité

Au regard de la diminution physiologique de PROK1 précédemment identifiée au moment de la phase de travail, l'augmentation de PROK1 observée chez les femmes accouchant prématurément laisse suggérer que cette cytokine est directement impliquée dans la mise en place de mécanismes compensatoires qui visent à retarder au maximum l'initiation de la phase de travail. En effet, la prématurité spontanée est souvent associée à une infection/inflammation qui déclenche une réponse inflammatoire avec la production du facteur NFκB, activateur de l'expression des MMP2 et 9 et inhibiteur de l'expression de PGDH [14-15] (figure 3). Ces dérégulations vont contribuer à l'initiation du travail prématuré et/ou causer la rupture prématurée des membranes fœtales [10, 12].

L'hypothèse que PROK1 soit produite en grande quantité par les membranes fœtales en cas d'infection et d'initiation prématurée du processus de travail est donc très intéressante. Cette augmentation au niveau du site de rupture des membranes fœtales serait un moyen de protection de la grossesse qui serait mis en place pour ralentir le déclenchement du travail. Si cette hypothèse se confirme, PROK1 serait un biomarqueur d'autant plus pertinent de la prématurité.

Démonstration de la valeur théranostique de PROK1

Mimer la prématurité en laboratoire

Comme évoqué précédemment, la prématurité spontanée est souvent secondaire à des agents infectieux, en particulier les bactéries [2]. Classées comme étant à Gram- ou à Gram+

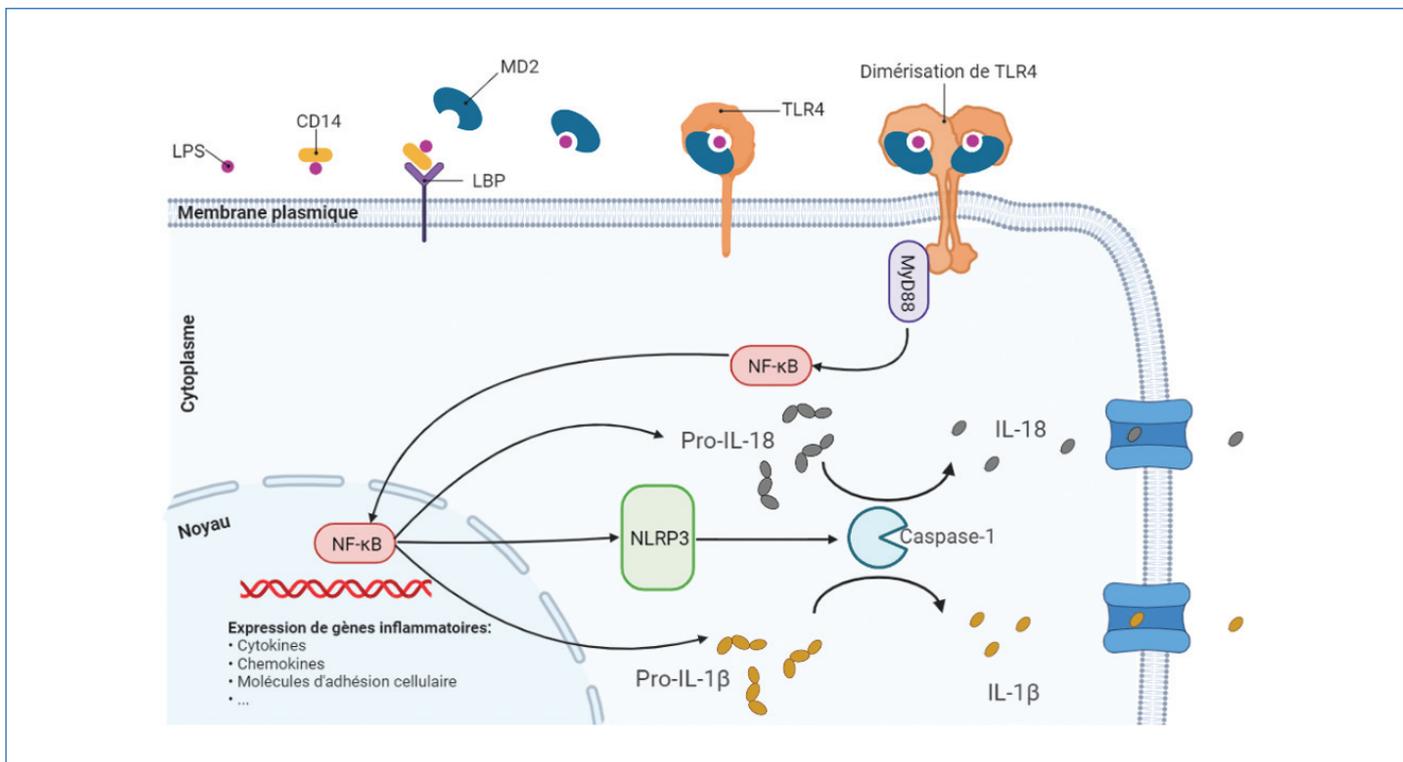


Figure 4 - Voie de signalisation du LPS.

en fonction de la composition de leur membrane externe, les bactéries infectent la femme enceinte, en particulier les membranes fœtales en remontant par son tractus génital [16]. Un environnement prématuré peut donc être mimé en laboratoire par le traitement de modèles avec du LPS (lipopolysaccharides), composant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram-. Ce dernier se fixe aux récepteurs TLR4 des cellules infectées et active les voies de signalisation de l'inflammation [2] (figure 4). En particulier, le LPS active la translocation du facteur NFκB qui induit à son tour la transcription de facteurs inflammatoires comme le NLRP3, la pro-IL1β et la pro-IL18 (figure 4). L'inflammasome NLRP3 serait responsable de l'activation de la caspase1 qui catalyse la transformation des pro-IL1β et pro-IL18 en cytokines matures sécrétées par les cellules [17] (figure 4). Dans le cas de la prématurité, l'inflammation déclenchée nuit au bon déroulement de la grossesse et favorise la rupture des membranes fœtales qui induira l'accouchement [1].

Les expériences menées *in vitro* et *ex vivo* permettent l'étude des mécanismes à l'origine de la prématurité avant de passer, par la suite, aux modèles animaux et aux essais cliniques impliquant les humains.

Lien entre l'exposition au LPS et l'expression des prokinétines

Les prokinétines étant fortement dérégulées dans les pathologies de la grossesse, en particulier dans la prématurité, les expériences menées actuellement visent à déterminer les effets du LPS sur l'expression des deux ligands PROK1 et PROK2, ainsi que leurs récepteurs PROKR1 et PROKR2, dans différents systèmes de cultures 2D et 3D. Ces expériences permettront de démontrer le rôle de PROK1 dans la prématurité, en particulier celle associée à la prématurité infectieuse, et de mieux comprendre le mode de fonctionnement d'une protéine circulante qui présente un fort potentiel de biomarqueur de prématurité.

Modèles pour caractériser la pertinence de PROK1 comme biomarqueur ou cible de la PS

L'utilisation de lignées cellulaires immortalisées issues du placenta ou de ses membranes fœtales constitue un modèle pertinent d'étude *in vitro*. En effet, les cellules immortalisées sont capables de se multiplier rapidement et à l'infini, permettant la reproductibilité des expériences. Les cellules humaines HTR (isolées de placentas du premier trimestre et immortalisées), ainsi que les cellules BeWo (isolées d'un cancer du placenta : le choriocarcinome) constituent deux modèles très pertinents pour l'étude des effets de facteurs et/ou de molécules chimiques sur les processus de la parturition. L'étude de la différenciation – processus majeur du développement placentaire – est également possible avec la lignée BeWo. Des cellules de l'amnios et du chorion – composants majeurs des membranes fœtales – sont également couramment utilisées pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la rupture des membranes.

Les études cliniques impliquant la collecte de placentas et/ou de membranes fœtales après l'accouchement sont un deuxième modèle d'études *ex vivo* très importantes car elles permettent de travailler directement sur du tissu humain de patientes. L'étude clinique « Placenta EPG » (NCT05188066) permet actuellement à l'équipe de collecter des placentas au CHU Grenoble Alpes et de réaliser des cultures 3D d'explant de placentas et de membranes fœtales, *ex vivo* [18]. Ces tissus peuvent être collectés à terme ou à la suite d'accouchements prématurés.

Enfin, l'utilisation de modèles animaux constitue une étape préclinique majeure qui permet la démonstration, dans un modèle intégré, des effets de molécules validées *in vitro*, *ex vivo* et sur cohortes cliniques. Du fait des similitudes importantes dans les mécanismes de l'accouchement entre les rongeurs et les humains, la souris constitue le modèle de prédilection pour l'étude des processus de la prématurité *in vivo*. Mimer l'infection bactérienne chez la souris permet la

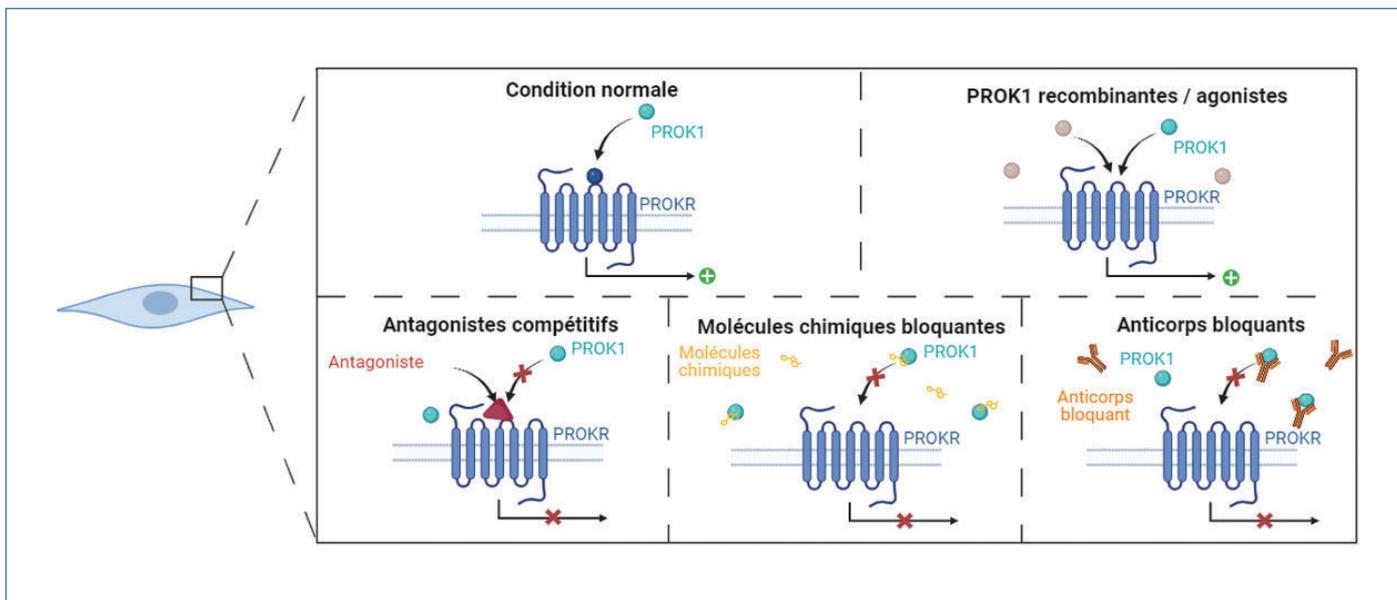


Figure 5 - Stratégies en cours de développement pour empêcher l'interaction ligand-récepteur de PROK1.

caractérisation des effets de molécules et/ou facteurs directement impliqués. Le modèle rat est aussi souvent utilisé pour étudier les effets néfastes des infections par la bactérie *Streptococcus B*, souvent associées à la prématurité, sur le développement cérébral du fœtus [19].

Vers le développement d'un nouveau test de prédiction *in vitro* du risque de PS, basé sur le dosage de PROK1

Les observations cliniques réalisées à la suite du dosage de PROK1 dans la cohorte ANGIO-PRED suggèrent fortement que PROK1 constitue un biomarqueur puissant de l'identification de femmes dont la grossesse aboutira à un accouchement prématuré. Même si le dosage de cette cytokine est actuellement réalisable par ELISA en laboratoire, le développement d'un test rapide à utiliser en routine clinique serait plus pertinent. Un nouveau test rapide s'appuiera sur l'utilisation de bandelettes et d'anticorps monoclonaux spécifiques du ligand PROK1. Le développement de ces anticorps a été soutenu par Inserm Transfert au sein de notre laboratoire et la validation de leurs propriétés pronostiques et/ou thérapeutiques est en cours.

PROK1 : amie ou ennemie des accouchements prématurés ?

Les niveaux circulants très augmentés de PROK1 chez les femmes avec accouchement prématuré spontané ne signifient pas nécessairement que cette cytokine contribue au développement de la prématurité, car son augmentation pourrait également s'expliquer par des processus mis en place par certaines cellules et/ou tissus pour répondre à l'inflammation causée par des agents infectieux. La réponse à ces questions permettrait de démontrer si PROK1 est une cytokine amie et/ou ennemie et de la classer en tant que facteur anti- ou pro-inflammatoire en cas de prématurité.

PROK1, amie en cas de risque de prématurité

Dans plusieurs conditions pathologiques, liées ou non à la grossesse, il a été reporté que PROK1 peut être associée aux

processus compensatoires mis en place par l'organisme pour permettre à des situations comme la grossesse de se poursuivre [12, 20]. Les expériences menées au sein de notre laboratoire devraient permettre de conclure sur cette éventualité. Si PROK1 s'avère une cytokine amie et que les augmentations de son expression dans les tissus de la cavité intra-utérine et dans la circulation se produisent pour limiter les conséquences de l'inflammation sous-jacente, il serait important d'envisager le traitement des femmes avec un risque d'accouchement prématuré par cette cytokine et/ou par des agonistes de ses récepteurs avant le déclenchement du travail.

Ainsi, la première stratégie envisagée consisterait à traiter les patientes à risque d'AP par la PROK1 recombinante (figure 5). Des expériences *in vitro* et *in vivo* sont en cours pour établir les modalités des traitements et caractériser la pertinence d'un traitement par PROK1 à mettre en place avant ou après le déclenchement de l'inflammation médiée par le LPS. Par ailleurs, notre laboratoire a récemment développé la technique de production de PROK1 via un système eucaryote. Si PROK1 montre un intérêt thérapeutique, cette production passera à l'étape de production à grande échelle.

D'autre part, il est possible d'activer la signalisation de PROK1 médiée par le récepteur PROKR1 via l'utilisation d'agoniste spécifique comme l'IS20, récemment identifié par une équipe française [21] (figures 5 et 6). Le ciblage spécifique de PROKR1 est motivé par le fait que PROK1 présente sensiblement plus d'affinité pour ce dernier qui est plus exprimé à la membrane dans des conditions physiologiques et pathologiques.

Une atténuation des processus inflammatoires à la suite de l'activation de la signalisation médiée par PROK1 laissera supposer que cette cytokine est augmentée dans l'AP pour compenser les effets néfastes de l'inflammation et/ou de l'infection. Cela motiverait les recherches dans le sens du développement d'agonistes du ligand et/ou des récepteurs des prokinétines.

PROK1, ennemie de l'accouchement prématuré

Si la PROK1 s'avère causative des accouchements prématurés, elle constituerait une cible thérapeutique intéressante pour prévenir la prématurité spontanée. Plusieurs stratégies peuvent être considérées dans ce cas de figure.

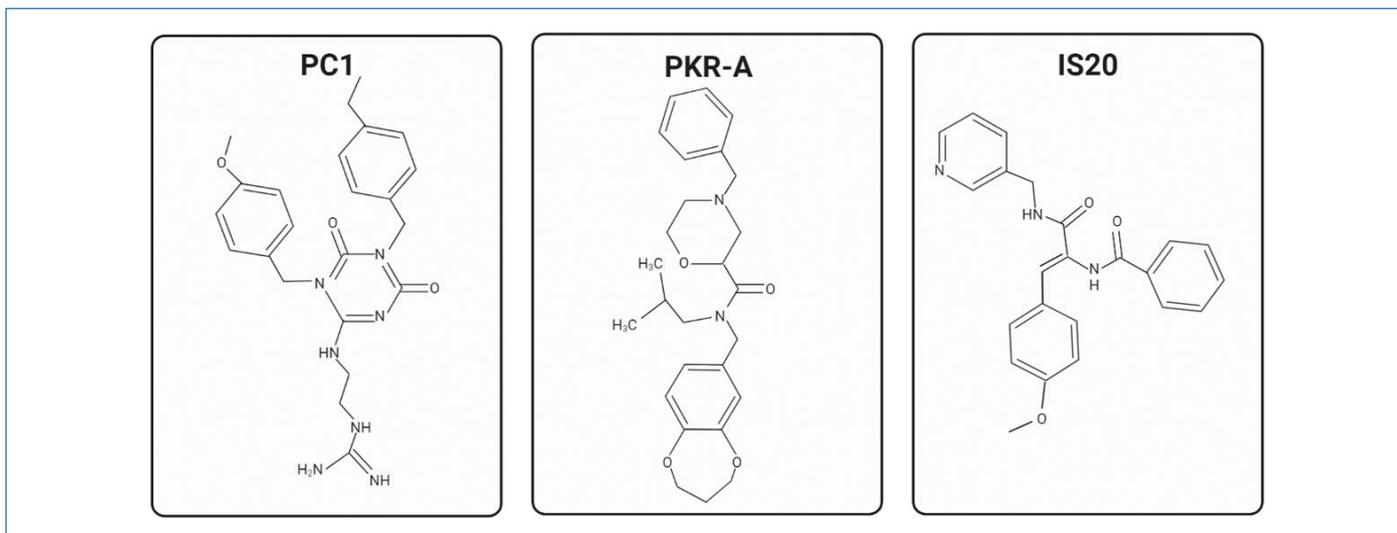


Figure 6 - Structures chimiques des antagonistes PC1 et PKR-A, ainsi que de l'agoniste IS20.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs serait ainsi envisagée (figure 6). En effet, plusieurs études de la littérature ont démontré que PROK1 agissait via les deux récepteurs PROKR1 et PROKR2, avec la notion que PROKR2 serait plus médiateur des effets pro-inflammatoires de PROK1 [22]. Plusieurs antagonistes de PROKR1 et PROKR2 ont ainsi été identifiés et testés dans plusieurs conditions pathologiques [23]. Il s'agit majoritairement de dérivés non peptidiques de triazines-guanidines qui miment la structure naturelle des ligands. Les principaux membres sont PC1, PC7, PC18, PC25 et PC35 [24] (figures 5 et 6). Ces antagonistes cibleraient plus PROKR1 que PROKR2. Une seconde famille d'antagonistes non peptidiques existe et est composée principalement des membres PKRA7 et PKRA505 [23]. Ces derniers seraient plus spécifiques de PROKR2 [25].

Une alternative au blocage des récepteurs PROKR1 et PROKR2 serait le blocage spécifique du ligand PROK1 car le deuxième ligand PROK2 se lie également aux deux récepteurs. Une stratégie plus spécifique du ligand PROK1 permettrait ainsi de ne pas affecter les effets médiés par PROK2.

Le blocage du ligand est envisageable par deux stratégies. La première vise l'identification d'une molécule chimique capable de se fixer au ligand et de bloquer son site d'interaction avec ses récepteurs. Ce blocage permettra de bloquer les effets de PROK1 sur la mobilisation du calcium, voie de signalisation majeure (figure 5). Pour cela, la structure tridimensionnelle de PROK1 a été déterminée *in silico* et le criblage de plusieurs chimiothèques est actuellement en cours de réalisation au sein de notre laboratoire. La seconde stratégie vise, quant à elle, à développer un anticorps monoclonal spécifique du ligand PROK1 capable d'empêcher sa liaison à ses récepteurs (figure 6). Cet anticorps, en cours de caractérisation au sein de l'équipe, servira à la fois à la détection de PROK1 dans un test miniaturisé en remplacement du test ELISA « visée diagnostique » et au blocage du ligand PROK1 « visée thérapeutique » (figure 5).

L'ensemble des données cumulées à ce jour sur la pertinence de PROK1 dans la prédiction et/ou le traitement des accouchements prématurés nous incite à poursuivre les stratégies moléculaires visant le ligand et/ou ses récepteurs pour identifier une nouvelle méthode d'atténuation des conséquences néfastes de la prématurité sur le fœtus en développement.

PROK1 pourra constituer un candidat pertinent à cibler dans les pathologies de la grossesse, en particulier celles associées à la prématurité. Une thérapie plus efficace permettra de retarder les accouchements prématurés lorsqu'un risque ou une menace sont identifiés. Par ailleurs, les thérapies visant PROK1 et/ou ses récepteurs pourront également être étendues à d'autres pathologies PROK-dépendantes.

- [1] R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero, Preterm birth 1, epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet*, **2008**, 371, p. 75-84.
- [2] M. Cappelletti, S. Della Bella, E. Ferrazzi, D. Mavilio, S. Divanovic, Inflammation and preterm birth, *J. Leukoc Biol.*, **2016**, 99(1), p. 67-78.
- [3] A. Giraud *et al.*, Perinatal inflammation exposure and developmental outcomes 7 years after neonatal arterial ischaemic stroke, *Developmental Medicine & Child Neurology*, **2023**, 65(8), p. 1073-80.
- [4] A.-L. Soilly *et al.*, Cost-of-illness analysis of preterm births in France, *J. Gest. Econ. Méd.*, **2017**, 35(6), p. 305-320.
- [5] Z.A. Oskovi Kaplan, A.S. Ozgu-Erdinc, Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview, *J. Pregnancy*, **2018**, 2018, p. 1-8.
- [6] A.M. Peaceman *et al.*, Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1997**, 177(1), p. 13-18.
- [7] A. Leclerc, Pessaire et menace d'accouchement prématuré : étude rétrospective réalisée au CHU de Caen entre 2013 et 2015, portant sur 45 patientes ayant bénéficié d'un pessaire en association ou non avec un cerclage du col utérin présentant un col court entre 18 et 28 semaines d'aménorrhée, *Gynécologie et Obstétrique*, **2016**, p. 42.
- [8] B. Akinwunmi, W.-K. Ming, Evaluating vaginal progesterone in preventing recurrent preterm birth: a call to action, *JAMA Network Open*, **2022**, 5(10), e2242247.
- [9] A.L. Areia, A. Mota-Pinto, Inflammation and preterm birth: a systematic review, *Reprod. Med.*, **2022**, 3(2), art. 2.
- [10] Practice Bulletin No. 171: Management of preterm labor, *Obstet. Gynecol.*, **2016**, 128(4), p. e155-164.
- [11] R. Lattanzi, R. Miele, Prokineticin-receptor network: mechanisms of regulation, *Life*, **2022**, 12(2), p. 172.
- [12] P. Hoffmann *et al.*, Role of EG-VEGF in human placentation: physiological and pathological implications, *J. Cell Mol. Med.*, **2009**, 13(8B), p. 2224-35 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602057>).
- [13] C. Dunand *et al.*, Endocrine gland-derived endothelial growth factor (EG-VEGF) is a potential novel regulator of human parturition, *Biol. Reprod.*, **2014**, 91(3), 73.
- [14] Q. Dong, Y. Li, J. Chen, N. Wang, Azilsartan suppressed LPS-induced inflammation in U937 macrophages through suppressing oxidative stress and inhibiting the TLR2/MyD88 signal pathway, *ACS Omega*, **2021**, 6(1), p. 113-118.
- [15] R.M. Rizek *et al.*, 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase protein expression in human fetal membranes with and without subclinical inflammation, *Reprod. Sci.*, **2007**, 14(3), p. 260-269.
- [16] R.D. Catalano *et al.*, Prokineticins: novel mediators of inflammatory and contractile pathways at parturition?, *Mol. Hum. Reprod.*, **2010**, 16(5), p. 311-319.

- [17] Y. Huang, W. Xu, R. Zhou, NLRP3 inflammasome activation and cell death, *Cell Mol. Immunol.*, **2021**, 18(9), art. 9.
- [18] L. Fliedel, K. Alhareth, N. Mignet, T. Fournier, K. Andrieux, Placental models for evaluation of nanocarriers as drug delivery systems for pregnancy associated disorders, *Biomedicines*, **2022**, 10, p. 936.
- [19] M.-J. Allard, A. Giraud, M. Segura, G. Sebire, Sex-specific maternofetal innate immune responses triggered by group B Streptococci, *Sci Rep.*, **2019**, 9(1), art. 1.
- [20] S. Brouillet, P. Hoffmann, J.-J. Feige, N. Alfaidy, EG-VEGF: a key endocrine factor in placental development, *Trends Endocrinol. Metab.*, **2012**, 23(10), p. 501-508.
- [21] A. Gasser *et al.*, Discovery and cardioprotective effects of the first non-peptide agonists of the G protein-coupled prokineticin receptor-1, *PLoS One*, **2015**, 10(4), e0121027.
- [22] W. Traboulsi *et al.*, Antagonism of EG-VEGF receptors as targeted therapy for choriocarcinoma progression in vitro and in vivo, *Clin. Cancer Res.*, **2017**, 23(22), p. 7130-40.
- [23] R. Lattanzi, R. Miele, Non-peptide agonists and antagonists of the prokineticin receptors, *Curr. Issues Mol. Biol.*, **2022**, 44(12), p. 6323-32.
- [24] R. Lattanzi *et al.*, Halogenated triazinediones behave as antagonists of PKR1: in-vitro and in-vivo pharmacological characterization, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2015**, 6(3), p. 1033-42.
- [25] H. Ito *et al.*, Prokineticin 2 antagonist, PKRA7 suppresses arthritis in mice with collagen-induced arthritis, *BMC Musculoskelet Disord.*, **2016**, 17(1), 387.

Morgane DESSEUX¹, doctorante, **Mohamed BENHAROUGA**¹, enseignant-chercheur, **Guillaume SÉBIRE**², professeur, **Nicolas LEMAITRE**¹, technicien, **Margaux DIGONNET**¹, doctorante, **Tiphaine BARJAT**^{1,3}, professeure, et **Nadia ALFAIDY***^{1,4}, directrice de recherche.

¹Laboratoire BIOSANTE (Biologie et biotechnologies pour la santé), UMR 1292 Inserm/CEA/UGA.

²Département de pédiatrie et département de neurologie, Université McGill, Canada.

³Département de gynécologie et d'obstétrique, Centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne.

⁴Service Obstétrique, Centre hospitalo-universitaire Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes.

* nadia.alfaidy-benharouga@cea.fr

SAVE THE DATE

MAY 15th > 17th 2024

MAISON DE LA CHIMIE
28, rue Saint-Dominique - 75007 Paris - France

THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF INSTITUT CURIE

FROM BASIC SCIENCE TO CANCER RESEARCH

institut Curie

THE SCIENTIFIC EVENT

MORE INFORMATION
www.curiesymposium.fr

© Institut Curie / David Rossmia