

## Les retombées de la cascade arachidonique

par C. Morin

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette \*)

La connaissance de la « cascade arachidonique », c'est-à-dire du processus par lequel l'acide arachidonique produit par les phospholipides se transforme à son tour, permet de constater un regain d'intérêt et une stimulation nouvelle (s'il en était besoin) de la recherche dans le domaine des prostanoïdes. Aux prostaglandines produites par cette cascade qui ont été les premières identifiées (voir *L'actualité chimique*, 1973, 3 (juin), 19) sont en effet venus s'ajouter de nouveaux composés de structures différentes mais ayant néanmoins la même origine : les thromboxanes (1) et la prostacycline (2) biologiquement actifs. De plus un intermédiaire commun aux trois grands groupes (prostaglandines, prostacycline, thromboxanes), a pu être isolé : la  $\text{PGH}_2$  (prostaglandine endoperoxyde). (3, 4) Le tableau ci-contre montre le chemin biosynthétique par lequel sont respectivement formées ces différentes classes de composés ; il faut également y ajouter d'autres processus de désactivation de l'acide arachidonique par formation d'acides gras insaturés hydroxylés ; il est d'ailleurs tout à fait possible que certaines voies biosynthétiques ne soient pas encore connues (il vient tout récemment d'être fait état de l'isolation de deux nouveaux métabolites de l'acide arachidonique) (5) ou mal élucidées (la structure du thromboxane  $\text{TXA}_2$  n'est que supposée).

Une caractéristique commune aux prostanoïdes biologiquement actifs est une faible durée de vie dans l'organisme (durée de demi-vie de  $\text{PGH}_2$  de 5 mn, de 2 à 3 mn pour  $\text{PGI}_2$  et de 30 s pour  $\text{TXA}_2$ ) allée à une grande diversité d'action (activités lutéolytique, abortive, cardio-vasculaire, bronchospasmodique, etc...) (voir *L'actualité chimique*, 1973, 3, 19) il convient de plus de noter que certains de ces composés peuvent avoir des activités opposées : ainsi la prostacycline  $\text{PGI}_2$  et le thromboxane  $\text{TXA}_2$  sont antagonistes vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire et il a été ainsi proposé que le phénomène de thrombose résultait d'un déséquilibre de ces constituants au sein de la paroi artérielle.

Un contrôle des différentes étapes de la cascade arachidonique apparaît donc souhaitable de façon à pouvoir obtenir une plus grande efficacité d'action : orienter la biosynthèse vers la formation préférentielle d'un membre de la famille ou remplacer, dans le même but, un composé naturel par un

analogue de synthèse plus spécifique et/ou plus stable. On peut ainsi :

● Favoriser ou empêcher un ou plusieurs chemins biosynthétiques naturels.

Ainsi l'aspirine bloque la synthèse des prostaglandines  $\text{PGE}_2$  et  $\text{PGF}_2$  mais la  $\text{PGE}_2$  injectée directement dans le cerveau n'est pas affectée ; on sait en fait maintenant que l'aspirine comme d'autres agents anti-inflammatoires tels que l'indométhacine inhibe la biosynthèse d'endoperoxyde  $\text{PGG}_2$  ce qui ne permet malheureusement aucune sélectivité vis-à-vis des produits formés puisque l'on empêche ainsi la formation du précurseur commun à toute la famille.

Par contre un exemple de sélectivité est apporté par la benzydamine dont il a été montré, à l'inverse de l'indométhacine qu'elle inhibait préférentiellement la biosynthèse du thromboxane  $\text{TXA}_2$  mais qu'elle affectait moins celle de  $\text{PGG}_2$ .

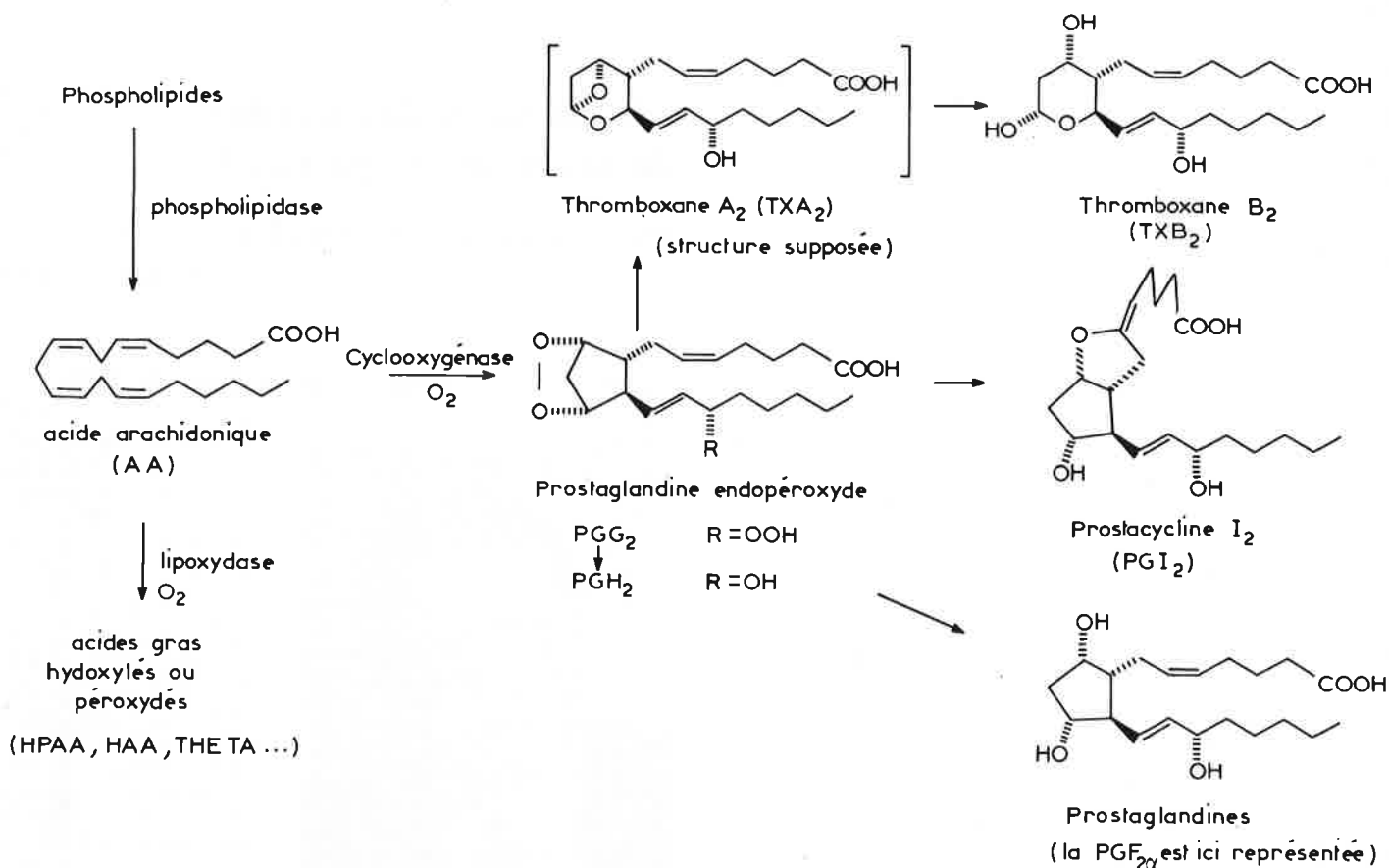
Il a de même été montré qu'un des métabolites de l'acide arachidonique, le 15 HPAA (l'acide hydroperoxy-15 arachidonique), inhibait la formation de prostacycline ; il pourrait s'agir là d'un processus de régulation interne et il faut y rattacher la découverte toute récente (6) du rôle de « messenger » de la  $\text{PGE}_2$  dans la biosynthèse de la prostacycline vraisemblablement par élévation du taux d'AMP cyclique. Il apparaît donc que les divers dérivés interréagissent et qu'une partie des réactions biosynthétiques en jeu peuvent être régulées par l'intermédiaire de composés situés plus en aval de la cascade (feed-back). L'on pense parallèlement que la production d'acides gras insaturés hydroxylés (HAA, THETA) pourrait constituer un moyen naturel interne de désactivation de l'acide arachidonique, ce dernier pouvant être, à fortes doses, toxique.

● Utiliser des analogues des composés naturels de façon à augmenter la durée de vie et/ou la spécificité des composés actifs. C'est là au départ un travail de chimiste et la cible peut être constituée par les molécules finales ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{TXB}_2$ ) ou bien par les maillons de la chaîne ( $\text{PGH}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ). C'est la raison pour laquelle on a pu assister à un essor impressionnant de la synthèse dans ce domaine depuis les travaux de E.J. Corey à Harvard qui a jeté les bases d'une méthodologie au début des années 70.

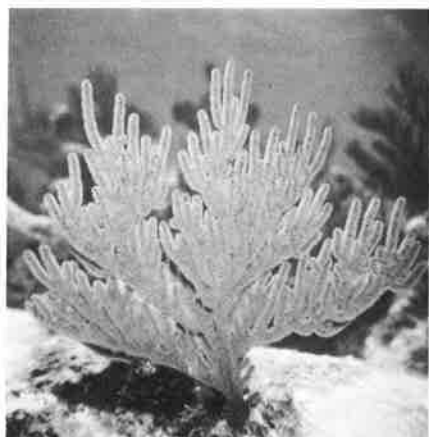
Pour des raisons historiques, les travaux ont d'abord porté sur les prostaglandines elles-mêmes où des modifications très diverses ont été apportées : longueur des chaînes latérales, substitutions, variations de l'encombrement, de la taille du cycle, remplacement

\* Adresse actuelle : Laboratoire de chimie organique, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

## La cascade arachidonique



d'un atome de carbone par un hétéroatome ; l'on peut maintenant compter par milliers le nombre de dérivés synthétisés et par centaines le nombre de brevets pris sans que toutefois les résultats, toutes proportions gardées, paraissent à la mesure des efforts.



**Plexaura Homomalla**, corail des Caraïbes, peut contenir jusqu'à 2-3 % en poids sec de prostaglandines et constitue une source naturelle privilégiée (cliché aimablement fourni par le Dr. Théodor).

Mais l'intérêt a été relancé par la connaissance des maillons de cette cascade arachidonique dans la mesure où le type de modifications peut être apporté aux « derniers-nés » de la famille. L'on assiste ainsi à la préparation d'analogues de la PGH<sub>2</sub> dans lesquels les atomes d'oxygène du cycle sont remplacés par d'autres atomes comme le carbone, le soufre, l'azote ; les premiers résultats sont encourageants et l'on joue sur deux tableaux : les dérivés sont plus stables (et l'on est ainsi plus à même d'évaluer leurs propriétés biologiques) et ils sont plus actifs que leur homologue naturel dans des domaines tels que l'agrégation plaquettaire (5).

Le même phénomène se produit parallèlement avec la prostacycline PGI<sub>2</sub>, la plus récemment découverte, qui à la différence des autres membres de la famille est une « hormone » véhiculée par le sang. Du fait de son importance biologique particulière, c'est l'agent inhibiteur de l'agrégation plaquettaire le plus puissant connu, l'élaboration d'analogues plus stables, est activement engagée. Moins de deux ans après l'élucidation de sa structure (7) un certain nombre d'analogues ont déjà été préparés : variations de la position de la double liaison de la chaîne supérieure, remplacement de l'atome d'oxygène du cycle par d'autres atomes (carbone, azote, soufre), augmentation de la taille de ce cycle, présence de substituants (5). Il est enco-

re trop tôt pour dégager des premiers résultats pharmacologiques des relations structure-activité mais, comme dans le cas de PGH<sub>2</sub>, on peut déjà remarquer une stabilité des produits plus grande et des activités plus importantes, peut-être en raison de cette stabilité. Il est tout à fait clair que les années ou même les mots qui viennent, verront un nombre grandissant de travaux dans ce domaine : connaissance approfondie du rôle des prostanoïdes dans l'organisme, de la cascade arachidonique et de ses interconnexions (métabolisme, biosynthèse), des récepteurs, des relations structure-activité chez les analogues synthétiques, etc..., car ce domaine est l'un de ceux où chimistes, biochimistes, pharmacologues et médecins vont vite. Souhaitons que les résultats soient à la mesure des espérances.

## Bibliographie

- (1) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1974, **71**, 3400 et 3824.
- (2) *Nature*, 1976, **263**, 663.
- (3) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1973, **70**, 899.
- (4) *Biochem. Biophys. Acta*, 1973, **326**, 448.
- (5) International symposium on the chemistry and biochemistry of prostanoïds, 11-14 juillet 1978, Salford (Grande-Bretagne).
- (6) *Nature*, 1978, **273**, 670.
- (7) *Prostaglandins*, 1976, **12**, 915.