

DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS SELECTIFS DE LA TRYPTOPHANE HYDROXYLASE

F. Giacomelli

f.giacomelli@ulg.ac.be

Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Liège, Belgique.

Comprendre la façon dont le cerveau travaille et en particulier le mode de communication de ses cellules est un rêve que beaucoup de chercheurs caressent. A l'heure actuelle, une des rares certitudes à son sujet est qu'un de ses modes de transmission d'informations utilise des « messagers » chimiques appelés neurotransmetteurs. Parmi ceux-ci, la sérotonine (5-HT) revêt une importance particulière. En effet, la 5-HT est impliquée dans de nombreuses fonctions (apprentissage, locomotion, sommeil,...) et pathologies (dépressions, démences, schizophrénies,...).

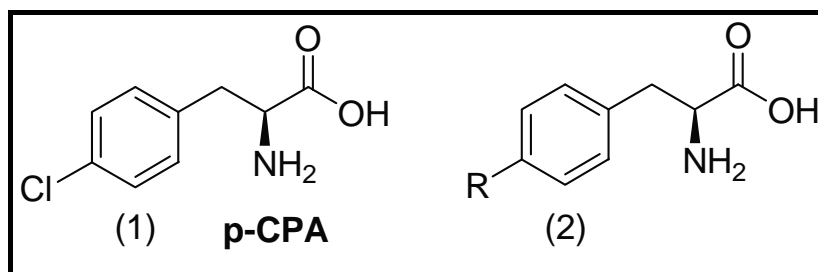
Dès lors, l'étude *in vivo* chez l'homme des neurones sérotoninergiques ainsi que la quantification de la vitesse de biosynthèse de la 5-HT sont des domaines d'études fondamentaux pour lesquels la tomographie à émission de positons (TEP) constitue un outil de choix. Pour mener à bien ces différentes expérimentations, deux stratégies sont envisageables :

✓ L'emploi d'un traceur capable de suivre la chaîne métabolique du tryptophane conduisant à la 5-HT tout en évitant les autres voies métaboliques.

✓ L'utilisation d'un inhibiteur de la TrpOH (enzyme limitant du processus).

Dans le cadre de cette présentation, nous nous intéresserons plus particulièrement à la deuxième stratégie.

Jusqu'à présent, la p-CPA (**1**) est le seul composé utilisé *in vivo* pour bloquer de façon irréversible la TrpOH. De plus, les données expérimentales actuelles ne permettent pas d'expliquer le mécanisme d'inhibition sélective de la p-CPA. Nous avons donc entrepris la synthèse de molécules potentiellement inhibitrices de la TrpOH (**2**) basées sur la structure de la phénylalanine (R = acétyle, vinyle, propargyles). Dans un second temps, ces molécules ont été testées *in vivo* afin d'évaluer leurs propriétés inhibitrices de la TrpOH.



F.Giacomelli¹, L. Zimmer², A. Plenevaux¹, C. Lemaire¹ et A. Luxen¹

¹Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Liège, Belgique.

²CERMEP, Cyclotron Biomédical de Lyon, Lyon, France.