République algérienne démocratique populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et la recherche scientifique

Université Yahia Farès de Médéa



Faculté des sciences

Mémoire de fin d'étude de Master II

Filière : Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et Maladies infectieuses

Thème

Etat des lieux des études de recherche de l'utilisation thérapeutique de la GTS-21

Présentée par : Mme Fennouche Soumeya

Mme **DOUAOUI Sana**	MAA	Univ-MEDEA	Promotrice
Mme **ZIOUANI Lydia**	MAA	Univ-MEDEA	Examinatrice 1
Mme **DIF Sabrina**	MAA	Univ-MEDEA	Examinatrice2

Année universitaire 2021-2022

Remerciements

Je voudrais dans un premier temps remercier le bon Dieu, le tout puissant de m'avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de m'avoir avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon mémoire.

Je tiens spécialement à témoigner ma reconnaissance à mon encadreur Docteur *Daouaoui Sana*, sans elle, cet ouvrage n'aurait pas été possible, merci de m'avoir accordé votre confiance, merci de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé, merci pour cette expérience qui m'a fait grandir.

Sans oublier les examinatrices Mme *Zitouni Lydia* et Mm*e Dif Sabrina*.

Je voudrais exprimer aussi ma reconnaissance envers ma famille, mes amis surtout Babiche qui m'a toujours encouragé, et mes collègues qui m'ont apporté leurs soutien moral etintellectuel tout au long de ma démarche.

Dédicace

Au nom de Dieu le clément et le miséricordieux. Louange à dieu qui m'a aidé durant desannées, éclairé et ouvert les portes du savoir.

C'est avec une profonde émotion que je dédie ce mémoire :

-A mes parents que dieu les protège.

-A mes frères et sœurs.

-A mes adorables enfants Anis et Iyad, que je leurs souhaite toutes les belles choses de la vie.

-A Nazih.

-À toute la famille.

-À tous mes amis surtout Babiche.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS

RÉSUMÉ

LISTES DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION 01

CHAPITRE I

I- Généralités 02

I-1- Système cholinergique 02

Transmission synaptique et régulation moléculaire 02

Acétylcholine 02

Récepteurs muscariniques 04

Récepteurs nicotiniques 05

a-Structure 05

b-Localisation des récepteurs nicotiniques 05

c-Liaison au récepteur 06

d-Ouverture de la chaîne 06

e-Effets 07

f-Désensibilisation des récepteurs 08

ALPHA7 (CHRNA7) 09

Structure 09

Signalisation de la voie anti-inflammatoire cholinergique (CAP) 09

Les voies de signalisation activées par l'induction Alpha 7 dans les cellules

TABLE DES MATIÈRES

Immunitaires 10

a. TLR4 10

b- NFKB 10

c- JAK2/STAT3 11

d-Calcium dépendante 11

Les ligands externes des récepteurs nicotiniques 11

I-3-3 GTS21 13

a-Absorption 13

b-Métabolisme 14

II-Démarches scientifiques de la découverte de nouvelles molécules à intérêts thérapeutique 15

a-Processus de recherche 16

Recherche fondamentale 16

Recherche appliquée 16

Essais précliniques 16

Essais cliniques 17

Phase 1 17

Phase 2 17

Phase 3 17

Phase 4 18

Autorisation de mise en marché AMM 18

CHAPITRE II

II -Méthodologie : 20

1-Présentation de l'étude 20

2-Objectif 20

TABLE DES MATIÈRES

3-Outils utilisés 20

3-1. PubMed et NCBI 20

Définition 21

a- NCBI 21

b- PubMed 21

3-2. Excel 21

3-3. Zotero 21

4-Démarche 22

CHAPITRE III

III -Résultats 23

III-1-Déscription générale des papiers scientifiques traités 23

III-2-Première requête : GTS-21. 25

L'évaluation des nombres de travaux publiés sur PubMed

depuis 1994. 25

Analyse descriptive 26

-En fonction du type d'article 26

-En fonction de l'année de publication 26

III-3-Deuxième requête : GTS-21 inflammation 27

III-3-1-L'évolution du nombre de travaux publiés sur Pub Med depuis 2006. 28

III-3-2-Étude descriptive 29

-En fonction des types 29

-En fonction des années. 30

III-4-Présentation des principaux travaux 32

III-4-1- Essais cliniques randomisés 32

- Description générale 32

-Analyse détaillée 32

III -4-2- Analyse des papiers originaux 39

III-5 - Exploration détaillées des travaux publiés entre 2021-2022 40

III -5-1-Description générale 40

III-5-2-description détaillée 41

III -6-Actualité : GTS-21 et COVID19 51

III-6-1- Présentation de l'étude sélectionnée 52

III-6-2- L'hypothèse centrale de l'étude 53

III-6-3 Les principaux résultats soulevés 53

CHAPITRE IV

IV- Discussion 57

CONCLUSION 61

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 62

Annexes 67

Liste des figures

Figure 1 : Synapse cholinergique 02

Figure2 : Structure du récepteur muscarinique 04

Figure3 : Conductibilité des récepteurs nicotinique 07

Figure 4 : L'ensemble de pathologie dans l'activation de la voie alpha 7 qui expose un effet anti inflammatoire. 10

Figure 5 : Structure chimique du GTS-21 13

Figure 6 : Les principales étapes du développement des médicaments 15

Figure 7 : La démarche suivie dans l'enquête bibliographique 22

Figure 8 : Pourcentages des articles publiés de la première requête GTS-21 en fonction des années. 23

Figure 9 : Pourcentages des articles publiés de la deuxième requête GTS-21 inflammation en fonction des années. 24

Figure 10 : Pourcentages des articles publiés en fonction des deux types de requêtes 24

Figure 11 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour le mot clé GTS-21 en fonction des années 25

Figure 12 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour le mot clé GTS-21 en fonction de type d'article 26

Figure 13 : Classification des publications en fonction des années pour le mot clé GTS-21 27

Figure 14 : L'augmentation du nombre de publications GTS-21 en fonction des années. 29

LISTE DES FIGURES

Figure 15 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour le mot clé GTS-21 inflammation en fonction des années. 30

Figure 16 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour le mot clé GTS-21 Inflammation en fonction de type d'article 31

Figure17 : Nombre de travaux publiés de chaque type d'article sur PubMed Pour le mot clé GTS-21 inflammation en fonction des années. 32

Figure 18 : Le nombre des papiers originaux publiés sur PubMed pour Le mot clé GTS-21 inflammation en fonction des années. 32

Figure 19: Nombre de papiers originaux publiés pour le mot clé GTS-21 En fonction de type d'exploration biologique. 41

Liste des tableaux

Tableau 01 : Comparaison des récepteurs nicotiniques et muscarinique en fonction des sous types, des mécanismes moléculaires et la localisation 03

Tableau 02 : Résumé des essais cliniques randomisés 33

Tableau 03 : Synthèse des résultats de l'étude de Kitagawa et al.2002 34

Tableau 04 : Synthèse des résultats de l'étude de l'étude d'Olincy A et al.2006 35

Tableau 05 : Synthèse des résultats de l'étude de Freedman R et al.2008 36

Tableau 06 : Synthèse des résultats de l'étude de Tregellas JR et al.2009 37

Tableau 07 : Synthèse des résultats de l'étude de Tregellas JR et al.2010 38

Tableau 08 : Synthèse des résultats de l'étude de Kox M et al.2011 39

Tableau 09 : Synthèse des résultats de l'étude de KemWR et al.201736 40

Tableau 10 : Résumé des dix papiers originaux 41

Tableau 11 : Synthèse des résultats du papier original « Gaidhani N et al » 42

Tableau 12 : Synthèse des résultats du papier original « Napet et al » 43

Tableau 13 : Synthèse des résultats du papier original « Shu-Jie Wu et al » 44

Tableau 14-Synthèse des résultats du papier original « Fang Yuan et al » 45

Tableau 15 : Synthèse des résultats du papier original « Li Zhou et al » 46

Tableau 16 : Synthèse des résultats du papier original « Zhengjiang et al » 47

Tableau 17 : Synthèse des résultats du papier original « Chia-Hsien Wu et al » 49

Tableau 18 : Synthèse des résultats du papier original « Park JE et al » 50

Tableau 19 : Synthèse des résultats du papier original « Zhao Wei Gao et al » 51

Tableau 20 : Synthèse des résultats du papier original « Qinghe Meng et al » 52

Tableau 21 : Informations générales sur le méta analyse. 51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 22 : Résumé des publications du méta analyse 55

Tableau 23 : Données importantes en fonction du nombre de patient 56

Liste des abréviations

ACh : Acétylcholine

AChR ; Récepteur acétylcholine

CAP : Signalisation de la voie anti-inflammatoire cholinergique

DMBX-A : 3-(2,4-diméthoxybenzylidène) anabasienne

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

nAChR : récepteur neuronal de l'acétylcholine nicotinique

nAChR α7 : Le récepteur nicotinique ALPHA 7

NN : Nicotinique neuronale

NM : Nicotinique Muscarinique

PKC : protéine kinase C

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

Résumé

Les études de recherche de l'utilisation thérapeutique du dichlorhydrate de 2,4 - diméthoxybenzylidène anabasienne (GTS-21) sont en constante évolution depuis son apparition en 1994 jusqu'au jour d'aujourd'hui.

La GTS-21 est un composé qui agit comme un agoniste partel des récepteurs neuronaux de l'acétylcholine nicotinique (nAChR). Elle se lie à la fois aux sous- types α4β2 et α7 , mais n'active que le α7 de manière significative.

Plus de 240 recherches publiées ont été recensées sur PubMed entre 1994 au 20 Mai 2022. C'est publications varient entre études randomisées, revues, des études comparatives, Papiers originaux, études Tutorial, et même des méta-analyses effectuées

Les premières recherches étaient basées sur la neuro-inflammation qui est un facteur clé dans l'apparition et la progression des troubles neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson, La schizophrénie, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique.

Les nAChR α7 sont des récepteurs à canaux ioniques pentamériques impliqués dans la mémoire et la cognition et sont impliqués dans divers troubles cités auparavant, et avec la GTS-21 en améliore la mémoire et les fonctions cognitives de ces pathologies.

Avec les progrès réalisés sur cet axe, les chercheurs commencent à travailler sur d'autres aspects principalement ceux liés à l'inflammation. En 2006 fut la première description d'un effet anti-inflammatoire concret. Depuis, toutes les recherches publiées confirment l'existence d'un impact anti-inflammatoire non négligeable exercé par GTS-21 dans plusieurs pathologies.

Actuellement, dans la pandémie COVID19 plusieurs équipes de recherche ont présenté la GTS-21 comme une molécule à potentiel anti-inflammatoire thérapeutique intéressant

Enfin, notre méta analyse effectuée sur les recherches publiées sur Pub Med a confirmé l'intérêt d'utiliser la GTS-21 pour cibler la voie α7 nAChR afin de stimuler des effets anti-inflammatoires, antioxydants et neuroprotecteurs.

RÉSUME

Cet axe de recherche reste très actif et s'ouvre à de multiples perspectives afin de mettre à la lumière un médicament avec des vertus multiples et qui va apporter une solution efficace et sans danger pour l'être humain.

Introduction

GTS-21 ou la 3-(2,4-diméthoxybenzylidène) anabaseine est un nouvel agoniste des récepteurs alpha-7 nicotiniques de l' acétylcholine (nACh), découverte en 1994 et qui fait l'objet de plusieurs recherches.

Cette biomolécule est active par voie orale, elle a démontré une activité d'amélioration de la mémoire et de la cognition dans les essais cliniques humains.

D'autres études et qui sont toujours d'actualités, montrent l'intérêt de la GTS-21 dans l'inflammation, la première recherche publiée dans ce chapitre était en 2006, et depuis les recherches s'accentuaient dans cette perspective.

L'objectif central de ce travail et d'évaluer l'état des lieux des avancées de recherche qui portent sur l'intérêt thérapeutique de la GTS-21, que ce soit dans l'amélioration des signes cognitifs ou comme une molécule anti-inflammatoire.

Pour cela, nous avons réalisé une méta-analyse sur PubMed dans la période allant de 1994 au 20 mai 2022, qui porte sur deux axes avec deux requêtes principales.

Dans le premier volet, on s'intéressé à la collecte et l'analyse de tous les articles disponibles et qui portent sur la GTS-21 comme mot clé.

Dans un deuxième temps, nous avons été plus précis, on s'est intéressé à l'analyse de toutes les publications qui discutent l'aspect associant la GTS-21 à l'inflammation.

Enfin, nous nous somme intéressé à réaliser une description approfondie du probable effet bénéfique de la GTS-21 dans l'infection COVID19.

I -Généralités

I-1- Système cholinergique

Les récepteurs cholinergiques sont des protéines transmembranaires capables de lier acétylcholine libres libérées dans le milieu extracellulaire, ces récepteurs cholinergiques possèdent une distribution et agissent comme canaux ioniques sans acticité enzymatique (Yang H et al.2014)

Les récepteurs cholinergiques agissent sur le système nerveux parasympathique.

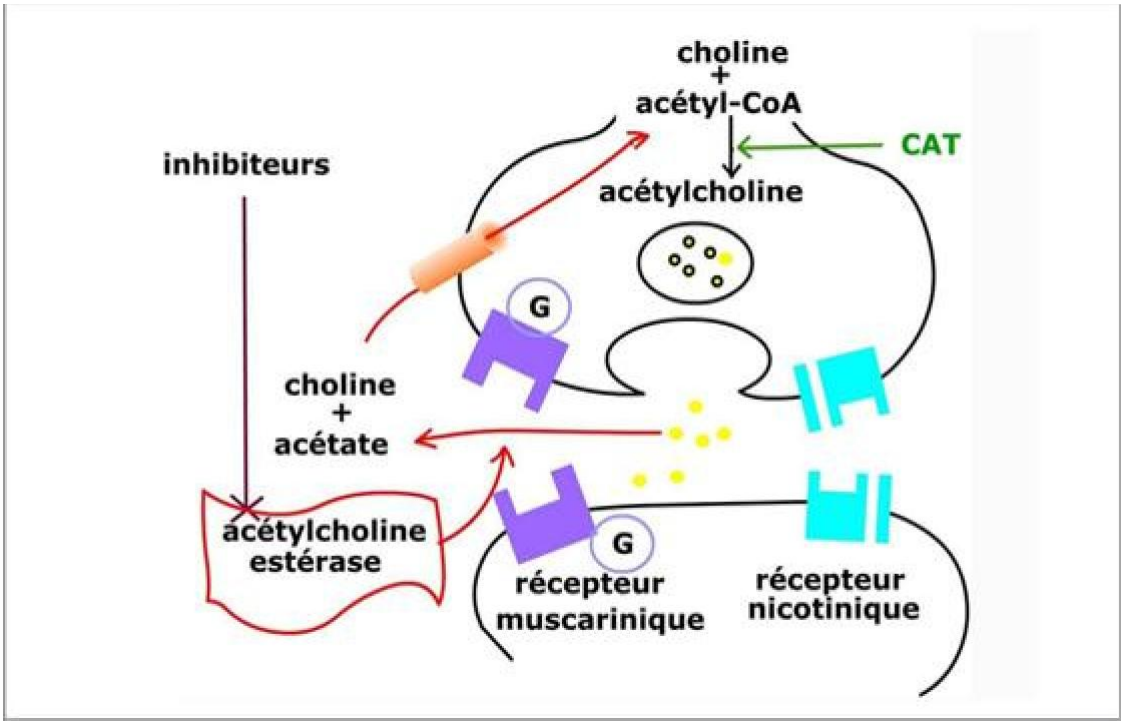


Figure 1 : Synapse cholinergique (Yang H et al.2014)

I-2 Transmission synaptique et régulation moléculaire

Acétylcholine

Dans les neurones cholinergiques, l'acétylcholine est synthétisée par acétylation de la choline, dont l'origine est à la fois endogène et exogène, grâce à l'action de la choline-acétyltransférase. Après synthèse, l'acétylcholine est mise en vésicule par des systèmes de transport vésiculaire et libérée par un phénomène d'exocytose calcium-dépendant classique. Une fois libérée dans la fente synaptique, l'acétylcholine agit par l'intermédiaire de deux

types de récepteurs : Les récepteurs **muscariniques** et les récepteurs **nicotiniques**. (Lott EL et al.2020)

Le tableau 1 résume les une comparaison des récepteurs nicotiniques et récepteurs muscariniques en fonction des sous-types, des mécanismes moléculaires et la localisation

Tableau 1 Comparaison des récepteurs nicotiniques et muscarinique en fonction des sous types, des mécanismes moléculaires et la localisation

	Récepteurs muscariniques	**Récepteurs nicotiniques**
Sous-types et mécanisme moléculaire	- Stimulés par la muscarine (substance extraite de champignons) - 5 sous-types : M1, M2, M3, M4, M5 - M1, M3, M5 → protéine G → PLC → Ca2+↑ - M2, M4 → protéine G → inhibition Adénylyl cyclase + canaux K+ → AMPc ↓ + ouverture des canaux K+ → hyperpolarisation de la membrane (→ repos)	Activés par la nicotine - 2 sous-types : NN (neuronal) et NM (musculaire) - Agissent sur un canal ionique à réponse très rapide → augmentation de Na+ et Ca2+ (→stimulation) - Bloqués par les curares et venins des serpents
Localisation	Sur les cellules de tous les organes innervés par : (œil, cœur, cerveau, muscle lisse	NN : nerfs post-ganglionnaires de tous les ganglions du Système nerveux autonome (SNA) et neurones du Système nerveux central (SNC) NM : jonction neuromusculaire du muscle squelettique -Cellules immunitaires -Cellules épithéliales

Récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs membranaires couplés à une protéine G. Il existe cinq isoformes du récepteur muscarinique (M1 à M5). (Amar M et al.2010)

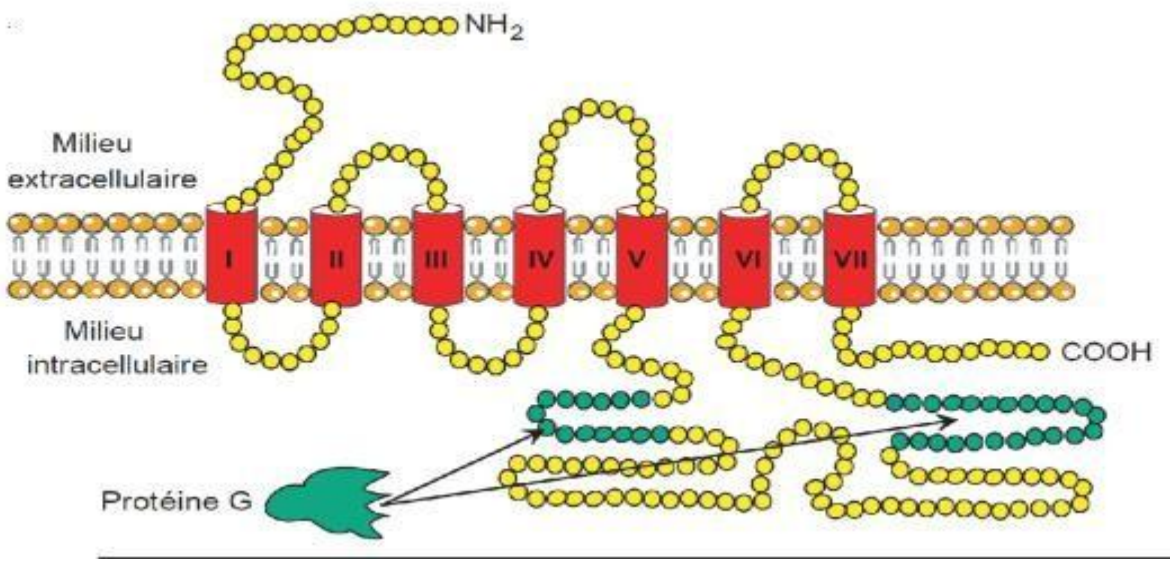


Figure 2 Structure du récepteur muscarinique (Amar M et al.2010)

Les récepteurs M1, M3 et M4 sont principalement localisés dans le cortex et l'hippocampe et jouent un rôle important dans la régulation des processus de mémoire et d'apprentissage. L'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques, comme la scopolamine, entraîne un déficit des capacités d'apprentissage tant chez l'animal que chez l'homme.

Les récepteurs M1 et M4 sont également exprimés dans les ganglions de la base, où ils sont impliqués dans la régulation des fonctions motrices et des réactions de renforcement positif. Le récepteur M2 est principalement exprimé dans les corps cellulaires des neurones cholinergiques situés dans le télencéphale et le tronc cérébral et joue le rôle d'autorécepteur en régulant négativement la libération d'acétylcholine. (Amar M et al.2010)

Les récepteurs muscariniques M1, M3 et M5 sont couplés à une protéine Gq/11 qui active la phospholipase C et mobilise le calcium intracellulaire par la voie de la protéine kinase C (PKC).

Les récepteurs M2 et M4 sont couplés à une protéine Gi/0 qui inhibe l'adénylate cyclase, active les canaux potassiques rectifiant entrants, module les canaux calciques voltage-dépendants. Ces divers effets moléculaires de l'activation des récepteurs muscariniques expliquent qu'au-delà de ses effets cognitifs et comportementaux l'acétylcholine soit également capable de réguler des voies spécifiques (métabolisme du peptide amyloïde) ou non spécifiques impliquées dans la physiopathologie de la maladie (Amar M et al.2010)

Récepteurs nicotiniques

a-Structure

Les récepteurs nicotiniques, constitués de cinq sous-unités, disposées symétriquement autour d'un pore central. (Bertrand D et al 2001).

Chaque sous-unité comprend quatre domaines transmembranaires avec les extrémités N- et C-terminales situées de manière extracellulaire. Ils possèdent des similitudes avec les récepteurs GABA A, les récepteurs de la glycine et les récepteurs de la sérotonine de type 3. (Cascio M et al. 2004)

Les récepteurs nicotiniques sont classés en deux sous-types en fonction de leurs principaux sites d'expression :

-les récepteurs nicotiniques de *type* ***musculaire***

-les récepteurs nicotiniques de type ***neuronal.***

Dans les récepteurs de type musculaire, trouvés à la jonction neuromusculaire, les récepteurs sont soit la forme embryonnaire, composée de sous- unités α_1 , β_1 , γ et δ dans un rapport 2: 1: 1: 1 $((\alpha_1)_2 \beta_1 \gamma\delta)$, ou la forme adulte composée de sous- unités α_1 , β_1 , δ et ε dans un rapport 2: 1: 1: 1 $((\alpha_1)_2 \beta_1 \delta\varepsilon)$. (Giniatullin R et al.2005)

Les sous-types neuronaux sont diverses combinaisons homomères (tous un type de sous-unité) ou hétéromères (au moins un α et un β) de douze sous-unités de récepteurs nicotiniques différentes : $\alpha_2 - \alpha_{10}$ et $\beta_2 - \beta_4$. Des exemples de sous-types neuronaux comprennent : $(\alpha_4)_3 (\beta_2)_2$, $(\alpha_4)_2 (\beta_2)_3$, $(\alpha_3)_2 (\beta_4)_3$, $\alpha_4 \alpha_6 \beta_3 (\beta_2)_2$, $(\alpha_7)_5$ et bien d'autres.

*Dans les récepteurs de type musculaire et de type neuronal, les sous-unités sont très similaires les unes aux autres, en particulier dans les régions hydrophobes (Cascio M et al. 2004).

b-Localisation des récepteurs nicotiniques

L'innervation cholinergique cérébrale s'effectue à partir de cinq régions majeures :

-le cerveau antérieur basal, qui innerve le cortex et l'hippocampe ;

- le diencéphale, qui donne naissance à des circuits locaux et innerve le cortex ;

- le striatum, qui, lui aussi, donne naissance à des circuits locaux ;

- le tronc cérébral, qui innerve le thalamus, le cerveau antérieur basal et le cortex cérébelleux - la moelle épinière qui innerve les muscles crâniens et les muscles somatiques ainsi que les glandes sécrétoires. Le système est largement interconnecté, conduisant à la coordination de l'excitabilité neuronale et à différents sous-systèmes cholinergiques (Bourin M.2002)

c-Liaison au récepteur

L'ouverture de pore du canal nAChR nécessite la liaison d'un messager chimique. Quand une molécule se lie au récepteur, on peut le nommer un ligand, un agoniste ou émetteur. L'agoniste endogène de l'acétylcholine, les agonistes du nAChR comprennent la nicotine, l'épibatidine et la choline, par contre les antagonistes nicotiniques qui bloquent le récepteur comprennent la mécamylamine, la dihydro-β-érythroïdine et l'hexaméthonium. (Colquhoun D et al.2004)

Dans les nAChR de type musculaire, les sites de liaison à l'acétylcholine sont situés à l'interface des sous-unités α et ε ou δ, par contre ans les nAChR neuronaux, le site de liaison est situé à l'interface d'une sous-unité α et β ou entre deux sous-unités α dans le cas des récepteurs α_7.

Le site de liaison est situé dans le domaine extracellulaire près de l'extrémité N terminale. Quand un agoniste se lie au site, toutes les sous-unités présentes subissent un changement conformationnel et le canal s'ouvre. (Colquhoun D et al.2004)

d-Ouverture de la chaîne

Les AChR nicotiniques peuvent exister dans différents états conformationnels inter convertibles. La liaison d'un agoniste stabilise les états ouvert et désensibilisé. Dans des conditions physiologiques normales, le récepteur a besoin d'exactement deux molécules

d'ACh pour s'ouvrir. L'ouverture du canal permet aux ions chargés positivement de le traverser ; en particulier, le sodium entre dans la cellule et le potassium en sort. (Weber M et al.2005)

Le nAChR est un canal cationique non sélectif, ce qui signifie que plusieurs ions chargés positivement différents peuvent traverser. Il est perméable au Na^+ et au K^+, avec certaines combinaisons de sous-unités qui sont également perméables au Ca^{2+}. La quantité de sodium et de potassium que les canaux laissent passer à travers leurs pores. (Mishina M et al.1986)

Le nAChR est incapable de se lier à l'ACh lorsqu'il est lié à l'une des α-neurotoxines du venin de serpent. Ces α-neurotoxines se lient de manière antagoniste étroitement et de manière non covalente aux nAChR des muscles squelettiques et des neurones, bloquant ainsi l'action de l'ACh au niveau de la membrane postsynaptique, inhibant le flux ionique et conduisant à la paralysie et à la mort. Le nAChR contient deux sites de liaison pour les neurotoxines de venin de serpent (Einav T et al.2017).

Le mouvement de torsion causé par la liaison de l'ACH est probablement responsable de l'ouverture des pores, et qu'une ou deux molécules d'α-bungarotoxine (ou autre α-neurotoxine à longue chaîne) suffisent pour arrêter ce mouvement. Les toxines semblent verrouiller les sous-unités récepteurs voisines, inhibant la torsion et donc le mouvement d'ouverture. (Samson AO et al.2008)

e-Effets

L'activation des récepteurs par la nicotine modifie l'état des neurones par deux mécanismes principaux. D'une part, le mouvement des cations provoque une dépolarisation de la membrane plasmique qui se traduit par un potentiel postsynaptique excitateur dans les neurones, et va conduire à l'activation de canaux ioniques voltage-dépendants. En revanche, l'entrée du calcium agit, directement ou indirectement, sur différentes cascades intracellulaires. Cela conduit par exemple à la régulation de l'activité de certains gènes ou à la libération de neurotransmetteurs (Samson AO et al.2008)

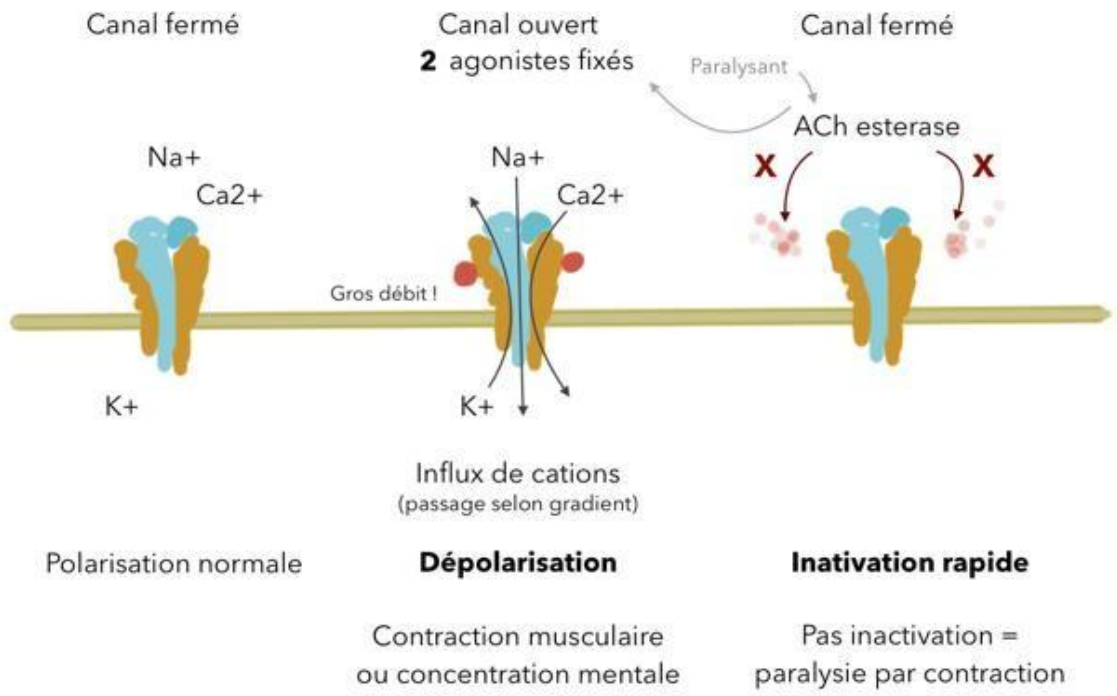


Figure 3 : Conductibilité des récepteurs nicotinique

f-Désensibilisation des récepteurs

Une exposition prolongée ou répétée à un stimulus entraîne souvent une diminution de la réactivité de ce récepteur à un stimulus, appelée désensibilisation. La fonction nAChR peut être modulée par phosphorylation, par l'activation de secondes protéines kinases dépendantes des messagers. PKA et PKC, ainsi que les tyrosine kinases, se sont révélées phosphoryler le nAChR entraînant sa désensibilisation. Il a été rapporté qu'après une exposition prolongée du récepteur à l'agoniste, l'agoniste lui-même provoque un changement de conformation induit par un agoniste dans le récepteur, entraînant une désensibilisation du récepteur. (Einav T et al.2017).

Les récepteurs désensibilisés peuvent revenir à un état ouvert prolongé lorsqu'un agoniste est lié en présence d'un modulateur allostérique positif, sans oublier qu'il existe des preuves qui indiquent que des molécules chaperons spécifiques ont des effets régulateurs sur ces récepteurs (Einav T et al.2017).

Le récepteur nicotinique ALPHA 7 (nAChR α7)

I-3-1 Structure

La sous-unité des récepteurs de l'acétylcholine alpha-7, également connue sous le nom de nAChRα7, est une protéine codée par le gène CHRNA7 chez l'homme. La protéine codée par ce gène est une sous-unité de certains récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (Freedman R et al en 2008).

nAChR alpha 7 forme un canal homo-oligomère, présente une perméabilité marquée aux ions calcium et est un composant majeur des récepteurs nicotiniques cérébraux qui sont bloqués par l'alpha-bungarotoxine et très sensibles à celle-ci. Une fois que le nAChR alpha 7/CHRNA7 se lie à l'acétylcholine, il subit un changement important de conformation qui affecte toutes les sous-unités et conduit à l'ouverture d'un canal conducteur d'ions à travers la membrane plasmique. (Damaj, Meyer and Martin, 2000)

Signalisation de la voie anti-inflammatoire cholinergique (CAP)

L'activation du récepteur nicotinique alpha 7 par des antagonistes tel que le GTS-21 a un effet antiinflammatoire, dans la littérature plusieurs travaux exposent cet intérêt anti inflammatoire qui intéresse plusieurs pathologies

La figure 4 récapitule un ensemble de pathologie dans l'activation de la voie alpha 7 expose un effet anti inflammatoire sur le plan expérimental

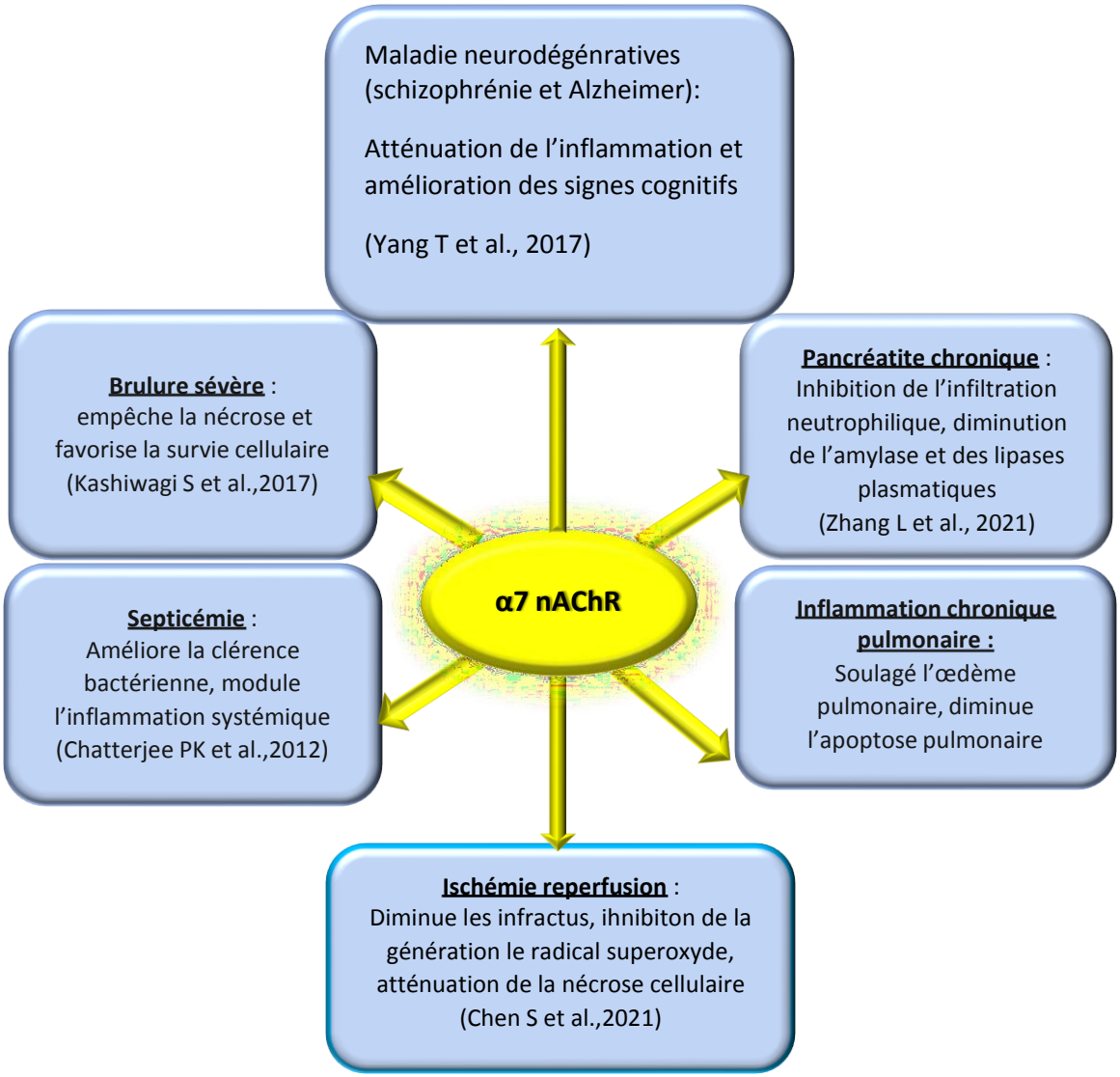


Figure 4 : L'ensemble de pathologie dans l'activation de la voie alpha 7 qui expose un effet anti inflammatoire.

Les voies de signalisation activées par l'induction Alpha 7 dans les cellules immunitaires

On compte l'activation de quatre voies anti-inflammatoires regroupées sous le concept de la CAP secondaire à la stimulation du récepteur α7, de la gauche à droite sur la figure

b. TLR4 :

La première voie de la CAP interfère avec le récepteur TLR4 en inhibant l'effet inducteur du LPS.

Des travaux ont démontré que le prétraitement des cellules MDM avec de l'ACh bloqué l'induction de synthèse des cytokines pro inflammatoires, tels le TNF-α, IL-6 et IL-1β, par le LPS. Or d'une manière surprenante, la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 est restée inchangée. (Wang et al., 2003).

Ainsi, le mécanisme proposé pour le CAP implique la kinase M associée au récepteur de l'interleukine-1 (IRAK-M), qui est un régulateur négatif des réponses immunitaires innées médiées par le TLR4. Selon le mécanisme proposé par Maldifassi et ses collaborateurs la nicotine induit la régulation positive d'IRAK-M dans les macrophages via un mécanisme d'induction complexe des voies JAK2, PI3K et STAT3. Par conséquence les macrophages deviennent réfractaires et hypo réactifs à la stimulation du TLR4 (Maldifassi, Atienza et al. 2014).

c. NFKB :

La deuxième piste est une voie anti-inflammatoire directe destinée à affiner la réponse inflammatoire en inhibant la translocation nucléaire de NFκB, voir l'inhibition de l'activation de ce facteur.

Les travaux de Wang et ses collaborateurs ont démontré que l'activation du récepteur nicotinique α7 dans les macrophages supprime l'inflammation par inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NFκB (Wang et al. 2004)

Le mécanisme exact par lequel l'activation de α7 exerce cet effet n'est toujours pas clair. Cependant, dans un modèle de septicémie, il a été proposé que l'activation de ce récepteur par la nicotine provoque l'inhibition de la phosphorylation de l'IκB par IKK et donc la suppression de l'activité transcriptionnelle de NFκB. Par conséquent, cette inhibition de la

translocation empêche la sécrétion de la boîte de groupe 1 à haute mobilité (HMGB1), une cytokine proinflammatoire importante dans les septicémie (Patel, McIntire et al. 2017)

d. JAK2/STAT3 :

La troisième voie consiste à moduler la voie JAK2/STAT3 selon trois modes différents

- Le premier mode a été proposé par Peña et al en 2010, ils suggèrent que l'induction des cellules macrophagiques par la choline provoque l'inhibition de la phosphorylation du STAT3 par le JAK2. Ainsi le uSTAT3 libéré interagis avec le NFκB formant un complexe (uSTAT3-NFκB) ce qui empêcherait l'activation de ce dernier FT. Dans leur travail, ils proposent donc un mécanisme d'inhibition de la voie JAK2/STAT3 par la choline qui pourrait entre autre converger avec l'inhibition de la voie NFκB. (Peña, Cai et al. 2010)

- Le deuxième mode propose un modèle d'autorégulation de la voie JAK2/STAT3 une fois activé par la voie α7 nAChR. Dans ce mécanisme on indique que la liaison des agonistes cholinergiques au α7 entraîne l'activation et l'orientation de la voie JAK2/STAT3 à induire l'expression du SOCS3. Ce dernier possède une action régulatrice négative sur la phosphorylation du STAT3 par le JAK2. (de Jonge, van der Zanden et al. 2005)

- Le troisième mode d'action accorde un effet anti-inflammatoire direct à l'activation de la voie JAK2/STAT3 par la nicotine. Une étude intéressante a été réalisée sur une ligné cellulaire monocytaire (U937) a démontré que STAT3 activé par la nicotine induisait la production de tristétraproline (TTP). Cette dernière est une protéine de liaison à l'élément riche en AU (ARE). Il a été suggéré que la production induite de TTP déstabilisant les transcrits pro inflammatoires en se liant à la région 3'-non traduite (3'-UTR) (Joe, Kim et al. 2011)

e. Calcium dépendante :

La quatrième voie de la CAP c'est un mécanisme alternatif pour la modulation des réponses pro inflammatoires médiée par la régulation positive de l'hème oxygénase-1 (HO-1).

Dans des expériences réalisées sur des cellules RAW264.7, la nicotine augmentait l'expression de HO-1 d'une manière dépendante du récepteur α7 et propositionnelle à la dose utilisée. (Tsoyi K et al., 2011).

Les ligands externes des récepteurs nicotiniques

A l'heure actuelle, nous comptons une série d'agonistes activateurs des récepteurs nicotiniques, à l'exemple de la nicotine, la GTS-21 et le PNU-282987, et d'antagoniste inhibiteurs comme la α–bungarotoxine (αBgt) et la méthyllycaconitine. Les agonistes ainsi que les antagonistes des nAChR sont structurellement variés, ils sont soit d'origine naturelle, végétales et animales, ou des molécules synthétiques.(Fujii, Mashimo et al. 2017; Yang, Xiao et al. 2017)

I-3-3 GTS21

GTS-21 ou dichlorhydrate de 2,4 -diméthoxybenzylidène anabasienne (DMBX) est un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine alpha7, le GTS-21 est un agoniste partiel des récepteurs α7nACh. Se lie sélectivement aux sous-unités α7, sans activité significative observée en α2, α3 et α4. (Gimonet *et al.*, 2003)

La structure de GTS-21 est dans la figure 5 (Azuma *et al.*, 2001)

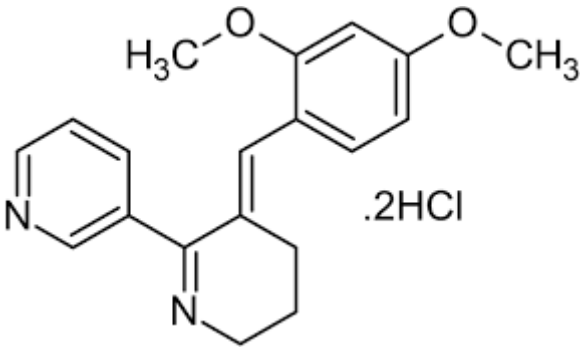


Figure 5 : Structure chimique du GTS-21

GTS-21 a été étudié dans plusieurs études de phase I chez des volontaires sains et une étude de phase I/II chez des patients schizophrènes. Dans toutes les études, le composé a été bien toléré. Dans une étude de phase I à doses multiples, en double aveugle et contrôlée par placebo chez des adultes en bonne santé, le GTS-21 a également démontré une amélioration cognitive à toutes les doses, avec une amélioration statistiquement significative des tâches liées à l'attention et à la mémoire (Kitagawa, et al. 2003),

a-Absorption

Le GTS-21 est rapidement et largement absorbé après administration orale. Chez le rat, le GTS-21 a montré une pharmacocinétique linéaire à des doses allant de 1 à 10 mg/kg avec une biodisponibilité absolue de 23 %. Chez le chien, la biodisponibilité absolue était de 27 % à une dose orale de 3 mg/kg. (Azuma *et al.*, 2001)

Sur le plan toxicité et sachant que cette molécule a déjà fait objet de plusieurs travaux cliniques, la GTS-21 ne présente aucun danger de toxicité médicamenteuse meme à fortes doses chez les sujets sains ou atteints de plusieurs maladies chronique.

b-Métabolisme

Le GTS-21 a été rapidement et largement absorbé après administration orale et rapidement éliminé du plasma, le GTS-21 a été O-déméthylé pour donner des composés qui ont ensuite été soumis à une glucuronidation. Trois des métabolites dans l'urine de rat ont été isolés et caractérisés comme 4-OH-GTS-21, 4-OH-GTS-21 glucuronide et 2-OH-GTS-21 glucuronide. Les principaux métabolites urinaires étaient le 4-OH-GTS-21 glucuronide et le 2-OH-GTS-21 glucuronide. L'inhibition chimique in vitro du cytochrome P450 dans les microsomes hépatiques humains a indiqué que le CYPIA2 et le CYP2E1 étaient les isoformes principalement responsables de la O-déméthylation du GTS-21, avec une certaine contribution du CYP3A. (AZUMA *et al.*, 1999)

II-Démarches scientifiques de la découverte de nouvelles molécules à intérêts thérapeutique :

Les principales étapes du développement des médicaments sont présentées dans la figure 6.

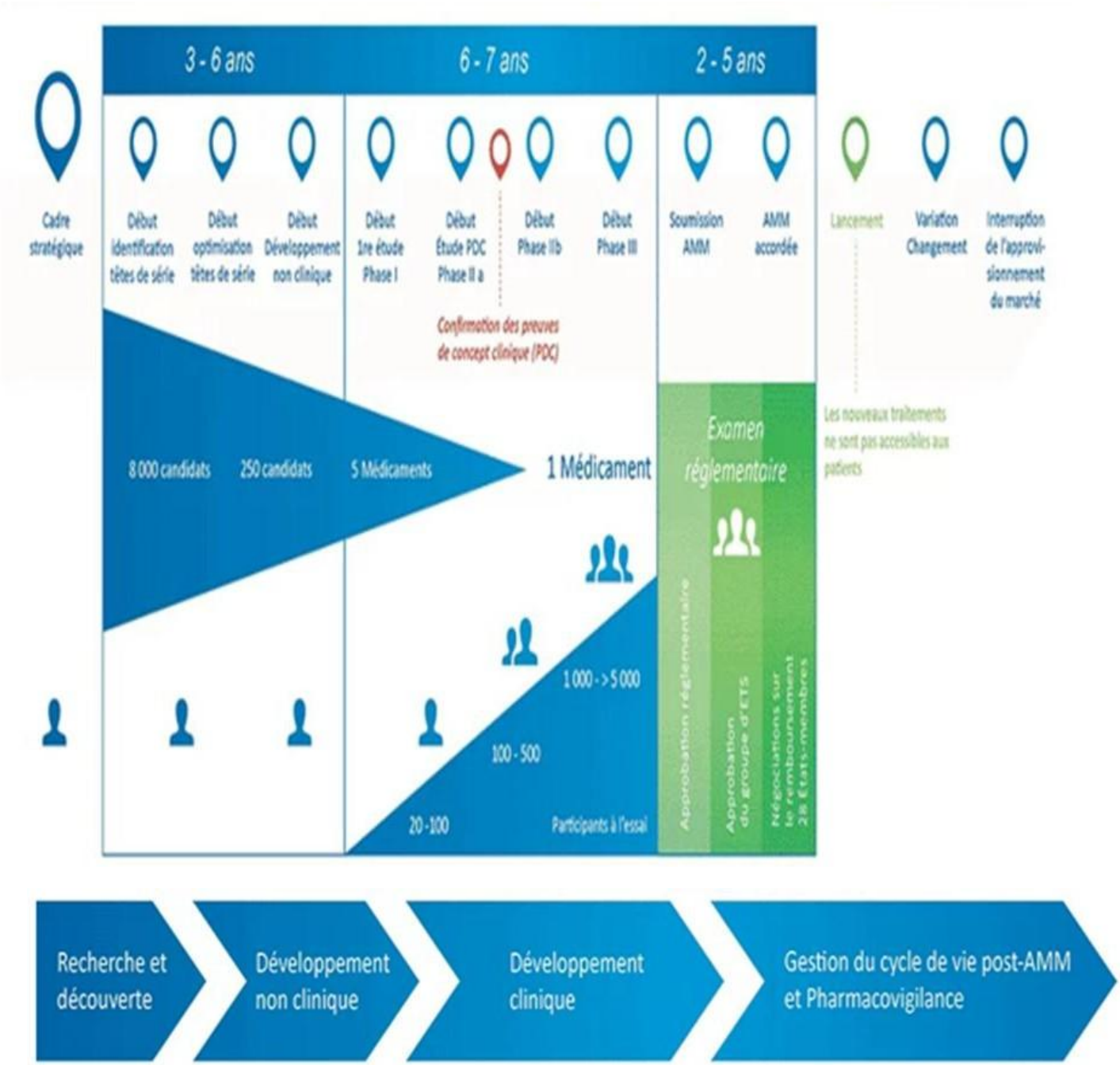


Figure 6- Les principales étapes du développement des médicaments. (Edwards, L et al,2010)

a-Processus de recherche

Tout commence par la recherche fondamentale, elle consiste à comprendre les mécanismes de la maladie afin de déterminer la cible que le médicament devra atteindre. Après l'identification d'une nouvelle cible thérapeutique, c'est-à-dire en général un mécanisme essentiel (une protéine, un gène…) à la survenue d'une maladie, des milliers de molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique sont sélectionnées, et un seul parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament. (Edwards, L et al,2010)

La recherche fondamentale est la première pierre dans l'édification d'un médicament, permettant de diriger plus précisément la recherche appliquée dans la fabrication de molécules actives potentiellement intéressantes.(Edwards, L et al,2010)

Recherche fondamentale

La recherche fondamentale est une étape obligatoire pour la fabrication d'un médicament. Elle consiste en la recherche de la compréhension du fonctionnement normal mais aussi pathologique des organismes. Elle permet donc de placer les bases essentielles des maladies et de déterminer les objectifs à atteindre pour améliorer l'état pathologique. Ces recherches sont effectuées généralement dans des laboratoires universitaires publics. (Edwards, L et al ;2010)

Recherche appliquée

Elle consiste en la recherche et l'obtention de molécules actives qui pourraient avoir une utilité contre une maladie spécifique. Ces recherches peuvent être effectuées par des laboratoires publics, mais aussi par des laboratoires pharmaceutiques, ces recherches permettent d'identifier des centaines, voire des milliers de molécules, dont l'utilité pourrait être intéressante. Elles devront ensuite être testées une à une. (Edwards, L et al,2010)

Essais précliniques

L'étude préclinique est la seconde étape fondamentale dans la fabrication d'un médicament. Elle permet de comprendre le mode d'action du médicament et de tester l'efficacité et la toxicité des molécules sur l'animal avant son administration à l'Homme. (Edwards, L et al,2010)

Essais cliniques

L'étude clinique est l'étape clé dans la fabrication d'un médicament, mais aussi la plus critique. Les quatre phases progressives effectuées par les firmes pharmaceutiques sont donc très étroitement surveillées par des organismes publics (Bouvenot G et all,2006)

L'étude clinique est le passage obligé de tous les médicaments de l'état de développement à l'état de commercialisation. Les molécules testées n'ont pour la plupart jamais été ingérées par l'Homme, ce qui en fait une étape critique. Un protocole strict est alors mis en place selon les bonnes pratiques cliniques (BPC), et son suivi est contrôlé par des organismes officiels pour assurer la protection des personnes volontaires aux essais cliniques. (Bouvenot G et all,2006)

Phase 1

La phase 1 d'un essai clinique correspond à l'évaluation de la toxicité et de la tolérance du médicament. Généralement, cette phase a lieu sur un nombre limité de volontaires non malades, auxquels sont injectées des doses croissantes de médicaments, sous haute surveillance. Les résultats permettent de vérifier les doses tolérables du médicament chez l'Homme qui avaient été calculées à partir des résultats obtenus chez l'animal. De plus, on recherche d'éventuels effets secondaires et l'on étudie le devenir du médicament dans l'organisme (son absorption, son métabolisme, son élimination...). (Bouvenot G et all,2006)

Phase 2

La phase 2 d'un essai clinique correspond à la vérification de l'efficacité du médicament et aussi la détermination de la relation dose-effet chez les patients. Elle est donc réalisée sur un petit groupe de patients volontaires (quelques centaines). (Bouvenot G et all,2006)

Phase 3

La phase 3 d'un essai clinique est un essai à grande échelle, qui est effectué sur un large panel de patients (quelques milliers), représentatif des personnes à qui est destiné le médicament. Celui-ci doit être comparé à un médicament déjà existant, ou au cas échéant à un placébo. Ces tests sont effectués en double-aveugle, où ni le médecin ni le patient ne savent quelle molécule est donnée. Les essais de phase 3 doivent permettre d'établir le rapport bénéfices-risques du médicament étudié

Des études complémentaires sont effectuées au cours de la phase 3 pour préciser les différentes interactions médicamenteuses, les paramètres pharmacocinétiques chez certains patients, le rapport bénéfice-risque dans certaines populations à risque.(Brossard *et al.*, 2016)

La phase 3 aboutit à la présentation du dossier d'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si elle est accordée, cette AMM comportera la définition des conditions d'utilisation du médicament rassemblées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice d'information aux patients et les conditions d'étiquetage des boîtes de médicaments. (Brossard *et al.*, 2016)

Phase 4

La phase 4 de l'essai a lieu après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. C'est une longue phase de surveillance, destinée à détecter d'éventuels effets secondaires du médicament tout au long de sa commercialisation. La surveillance et les études réalisées en post-AMM doivent se conformer aux plans de pharmacovigilance et au plan de gestion des risques (PGR) définis dans le cadre de l'AMM. (Bouvenot G et all,2006)

Autorisation de mise en marché AMM

Une fois le rapport sur les essais cliniques publié démarre la phase administrative qui permettra la mise à disposition du traitement à l'ensemble des patients concernés et son remboursement. Cette phase qui est initiée sur demande du fabricant, est encadrée par une forte réglementation qui aboutit à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). (Brossard *et al.*, 2016)

Afin d'obtenir une AMM, un laboratoire pharmaceutique doit présenter à l'autorité compétente (nationale ou européenne) un dossier qui doit regrouper :

- Les données collectées au cours :
- Des essais précliniques, c'est-à-dire les tests sur des animaux, des cellules et des tissus
- Données portant notamment sur :
- La qualité chimique ou microbiologique du produit fini ;
- Les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini. (Brossard *et al.*, 2016)

Le dossier de demande d'AMM contient un grand nombre d'informations, classées selon trois catégories : qualité, efficacité et sécurité.

Quelle que soit la procédure, le dossier comporte trois catégories d'informations : la qualité, l'efficacité, la sécurité, d'après les données obtenues au cours des études cliniques et précliniques. (Brossard *et al.*, 2016)

II.Méthodologie :

1-Présentation de l'étude

Ce travail est une méta-analyse, elle est basée sur une enquête bibliographique sur la plateforme « PubMed » qui fait partie de la base des données « NCBI ».

Cette analyse nous permettra de collecter l'ensemble des papiers publiés dans la thématique de recherche. Ce type d'étude est la première étape dans tout travail de recherche scientifique afin de visualiser l'état des lieux des connaissances actuelles qui formera la base des investigations expérimentales futurs.

2-Objectif

Le but principal de notre étude est d'évaluer l'état des lieux des avancés scientifiques sur l'utilisation de la GTS-21, l'agoniste partiel du récepteur nicotinique α7, comme molécule à intérêt thérapeutique.

Les objectifs de ce travail s'articulent autour des points suivant :

1- Analyser l'évolution des connaissances publiées sous la requête « GTS-21 ». Nous analysons les résultats obtenus par rapport au nombre et aux types d'articles publiés depuis la découverte de la GTS-21 en 1994 au mai 2022
2- Examiner l'intérêt anti-inflammatoire de la GTS-21 à travers les résultats obtenus des articles publiés sous la requête « GTS-21 inflammation » depuis la découverte de son effet anti-inflammatoire en 2006 au mai 2022
3- Exploration et présentation détaillée des principaux résultats obtenus des essais cliniques.
4- Faire le point sur les connaissances actuelles de l'effet anti-inflammatoire de la GTS-21 publié sous la requête « GTS-21 inflammation » entre 2021 et 2022

3-Outils utilisés

3-1. PubMed et NCBI :

Nous avons utilisé la plateforme « PubMed » de la base des données « NCBI » pour la collection des articles d'intérêt.

3-1-1- Définitions

a-NCBI

National Center for Biotechnology Information (NCBI) est un institut national américain spécialisé dans l'information biologique moléculaire et un des Instituts américains de la santé.

Il est en quelque sorte le pendant américain de l'Institut européen de bio-informatique (EBI)

Fondé en 1988, il a comme mission de conduire des recherches dans la biologie informatique, développer des logiciels pour analyser des données de génome et fournir des informations biomédicales.

Le NCBI n'est pas une base de données, mais il développe aussi des bases de données publiques telles que : GenBabk, DbSnp, RefSeq et **PubMed**

b-PubMed

Une base de données bibliographiques en ligne, c'est le site de référence dans le domaine de la recherche en médecine et en biologie car c'est une des bases de données bibliographiques les plus complètes dans ce domaine qui recence plus de 27 millions d'article scientifique.

Pour l'article enregistré dans la base PubMed, est décrit par des concepts-clés,

Pour la grande majorité des articles, un résumé permet de se faire une idée de leur contenu.

Le site fonctionne en anglais, même s'il intègre les articles publiés dans des revues importantes au niveau international, quelle que soit leur langue. Par ailleurs, si l'utilisation de PubMed est gratuite, l'accès au texte intégral d'un article peut être payant.

3-2. Excel

Les représentations graphiques ainsi que les tableaux ont été générés par Excel 2010

3-3. Zotero

L'organisation de la bibliographie utilisée a été gérée par le logiciel « **Zotero »** disponible gratuitement sur le net.

Zotero est un logiciel gratuit de gestion de références , c'est une source ouverte et libre. Il permet de gérer des données bibliographiques et des documents de recherche (Image, fichiers PDF etc.). les principaux avantages reposent sur l'intégration au navigateur web ; la possibilité de synchronisation des données depuis plusieurs ordinateurs ; la génération de citations (notes et bibliographies) pour les utilisateurs,

4- Démarche

Afin de réaliser les objectifs cités ci-dessus, nous avons organisé notre travail suivant la démarche présenté sur la figure 7

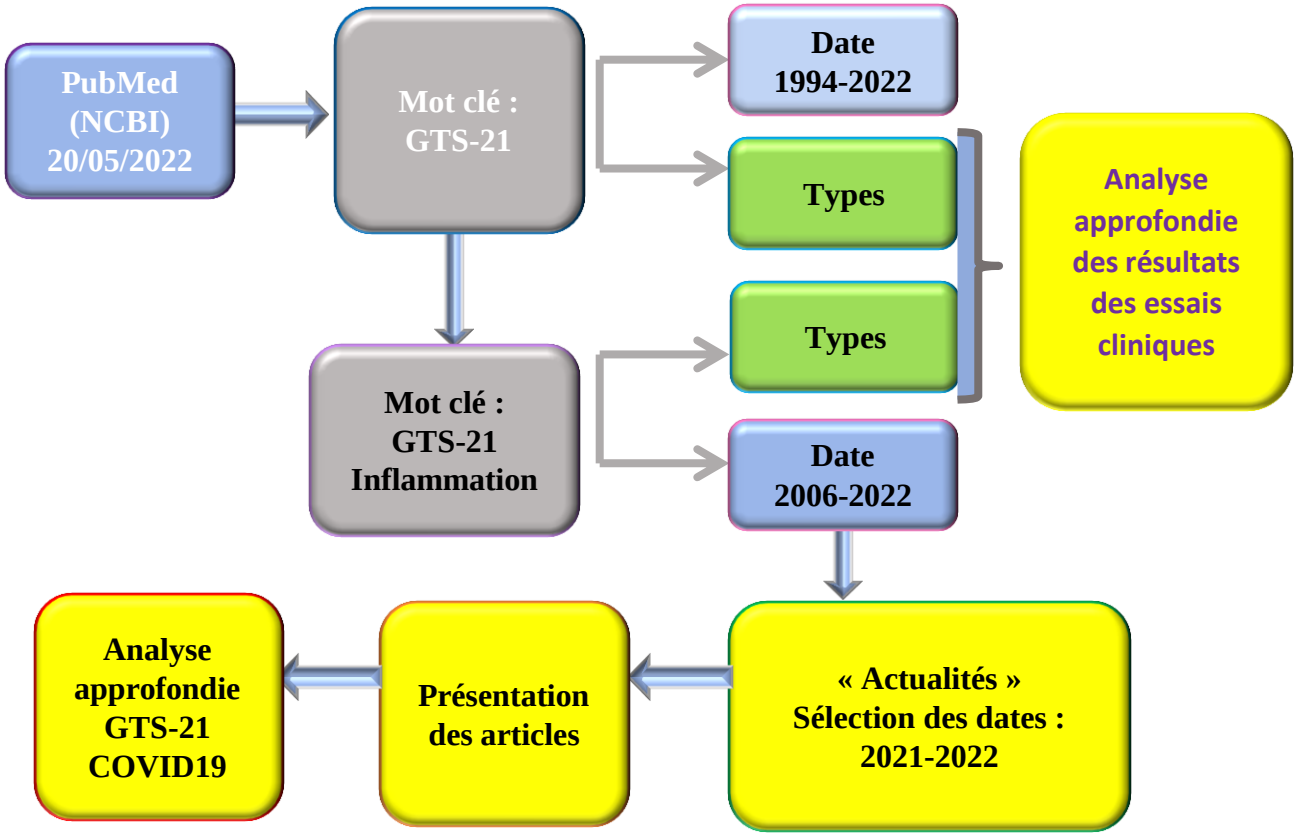


Figure 7 : La démarche suivie dans l'enquête bibliographique

III - Résultats

III-1. Description générale des papiers scientifiques traités

Nous avons réalisé une enquête In Silico dans le but d'évaluer l'état des lieux de recherches portées sur l'utilisation de la GTS-21 comme molécule à intérêt thérapeutique. Sachant que cette recherche a été réalisée sur PubMed dans la période entre le 1er au 20 Mai 2022. Les articles publiés dans cette thématique étaient répartis comme suit :

- ✓ La première requête porte sur le mot clé « **GTS-21 » :** nous avons obtenus 240 papiers scientifiques publiés depuis la découverte de cet agoniste en 1994

La figure 8 résume les pourcentages des articles publiés de la première requête GTS-21 en fonction des années.

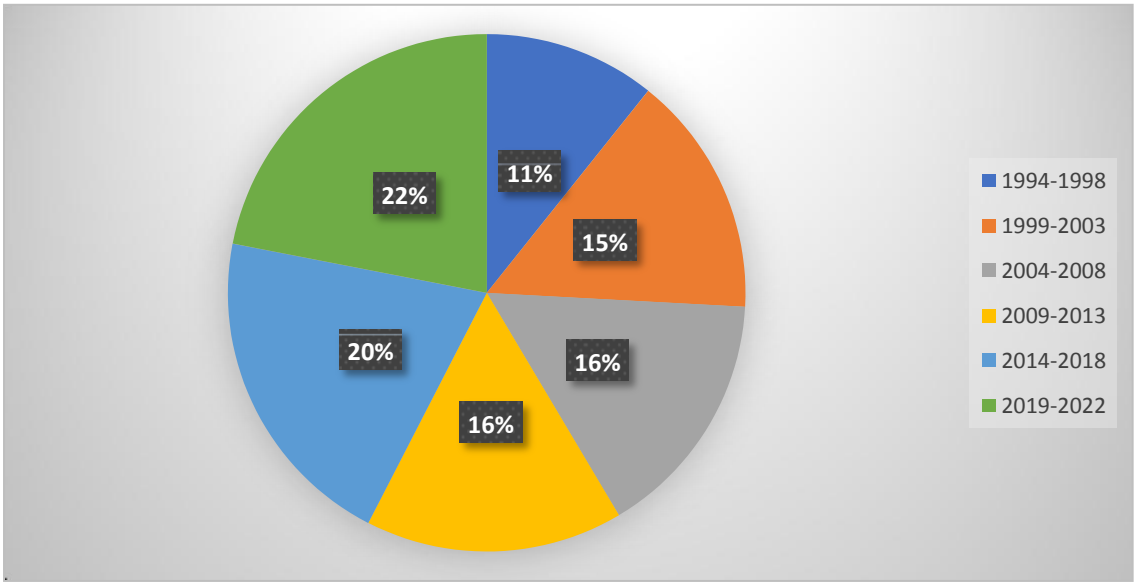


Figure 8 : pourcentages des articles publiés de la première requête GTS-21 en fonction des années.

- ✓ -La deuxième requête porte sur les mots clés « **GTS-21 inflammation » :** nous avons obtenus 69 papiers scientifiques publiés depuis la première description de l'effet anti-inflammation de la GTS-21 en 2006

La figure 9 résume les pourcentages des articles publiés de la première requête GTS-21 en fonction des années.

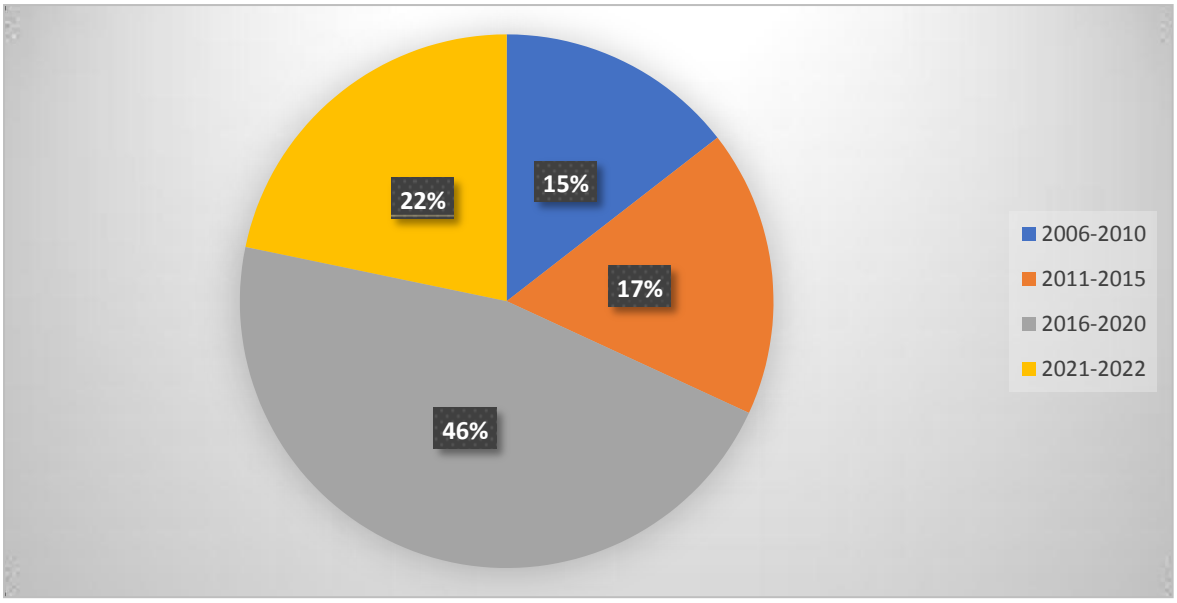


Figure 9 : pourcentages des articles publiés de la deuxième requête GTS-21 inflammation en fonction des années.

Les pou rcentages des papiers scientifiques traités sont résumés sur la figure 10

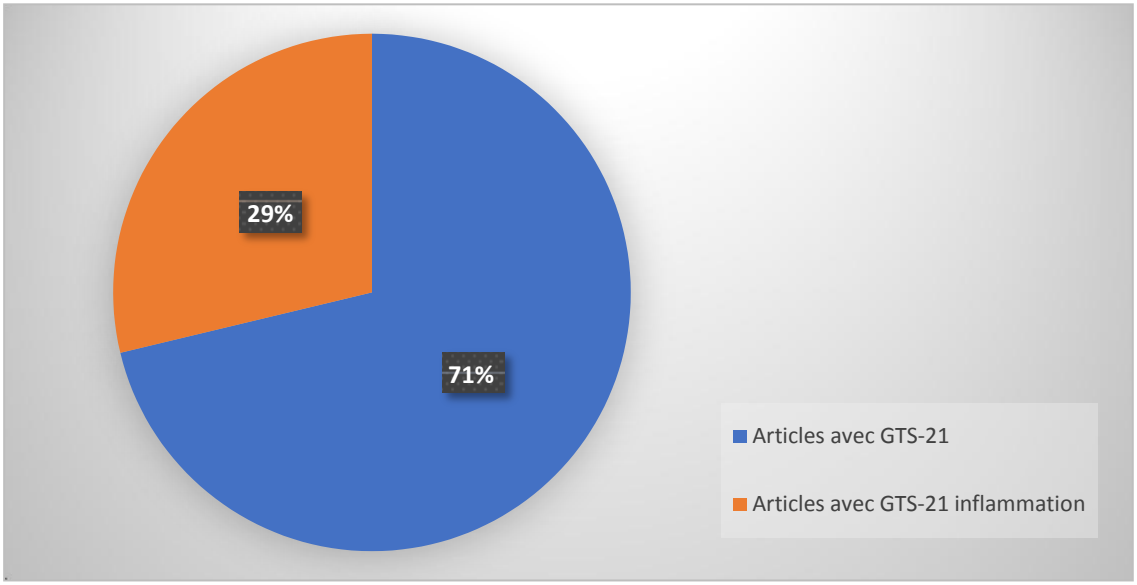


Figure 10 : Pourcentages des articles publiés en fonction des deux types de requêtes

Première requête : GTS-21

Cette requête nous a permis de repérer tous les articles dont la « GTS-21 » est cité comme mot clé.

L'évolution du nombre de travaux publiés sur PubMed depuis 1994

Telle mentionnée précédemment, nous avons obtenu **240** articles publiés depuis **1994** au mai **2022**. Nous avons analysé l'évolution des travaux de recherche au fil de ces **28 années** réparties en 5 phases de **5 ans** et une dernière phase de **4 ans**.

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 11.

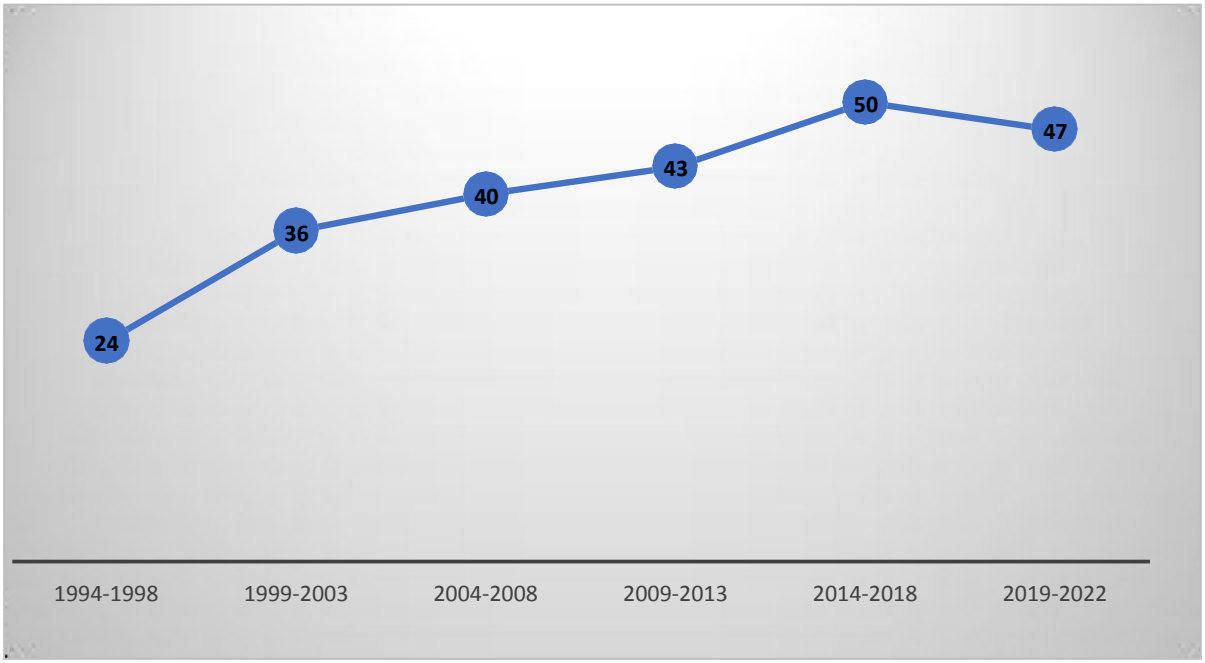


Figure 11 : nombre de travaux publiés sur PubMed pour lemot clé GTS-21 en fonction des années.

Ainsi, nous avons noté une augmentation exponentielle du nombre des articles publiés depuis la première identification de cet agoniste en **1994**. De plus, par comparaison entre les deux dernières phases, entre **2014-2018** et entre **2019-2022**, nous avons remarqué qu'au cours de ces quatre dernières années, la GTS-21 a fait l'objet de 47 publications pour 50 durant les 5

ans qui précèdent. Ceci confirme que la GTS-21 prend de plus en plus d'intérêt dans le domaine d'exploration et d'identification de nouvelles molécules à perspective thérapeutique

Analyse descriptive

- ✓ **En fonction de type d'article**

Nous avons catégorisé les 240 papiers scientifiques recensés en fonction de leurs types. Rappelons que sur la plateforme PubMed, les publications sont organisées en sept types : livres et documents, les essais cliniques, les méta-analyses, les essais contrôlés randomisés, les revues, les revues systématiques et les papiers originaux.

Dans notre investigation, nous avons récapitulé les résultats obtenus sur la figure n 12

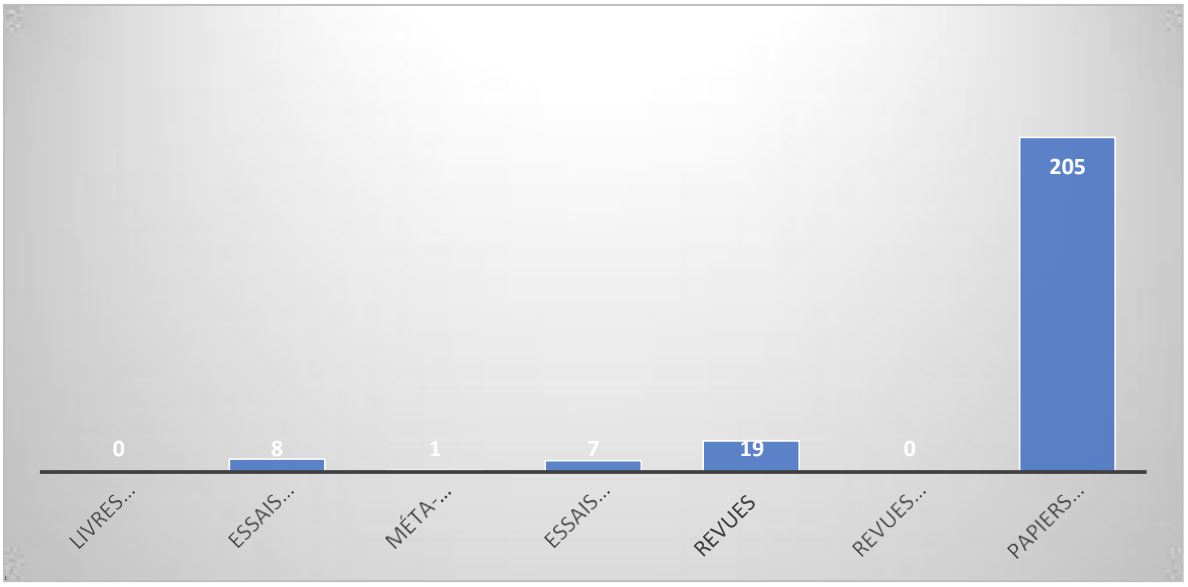


Figure 12 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour lemot clé GTS-21 en fonction de type d'article.

Ainsi, parmi les 240 papiers recensés nous comptons **85% (n=205)** des papiers originaux et **6.25% (n=15)** des travaux étaient des essais cliniques dont la moitié était randomisée. De plus, les revues représentées **7.91% (n=19)** des articles publiés pour une seule étude de type méta-analyse.

✓ **En fonction de l'année de publication**

Comme on l'avait mentionnée précédemment, nous avons classé les 240 publications en fonction des années. Les résultats obtenus représentés sur la figure 13

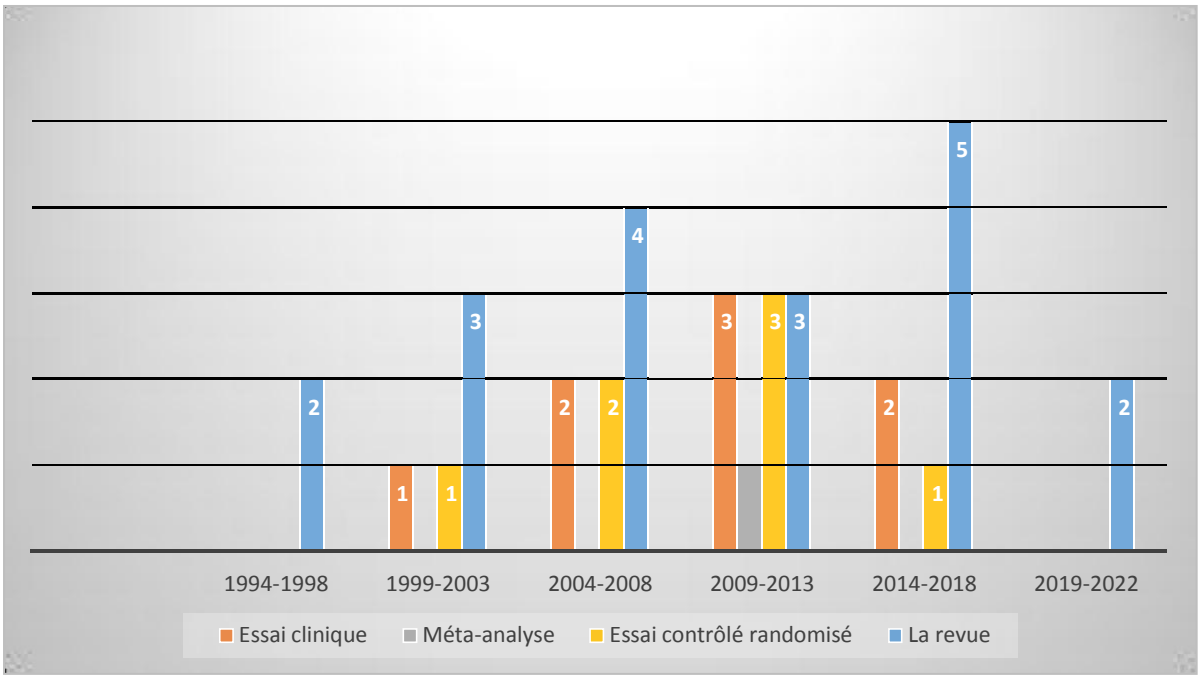


Figure 13 : Classification des publications en fonction des années pour le mot clé GTS-21

Concernant les papiers originaux, l'étude de leur évolution au fil des années rejoint les observations précédentes. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure n

Au cours de ces dernières années on remarques une augmentation des publications et des recherches portant sur la GTS-21, ce qui prouve l'importance de cette molécule

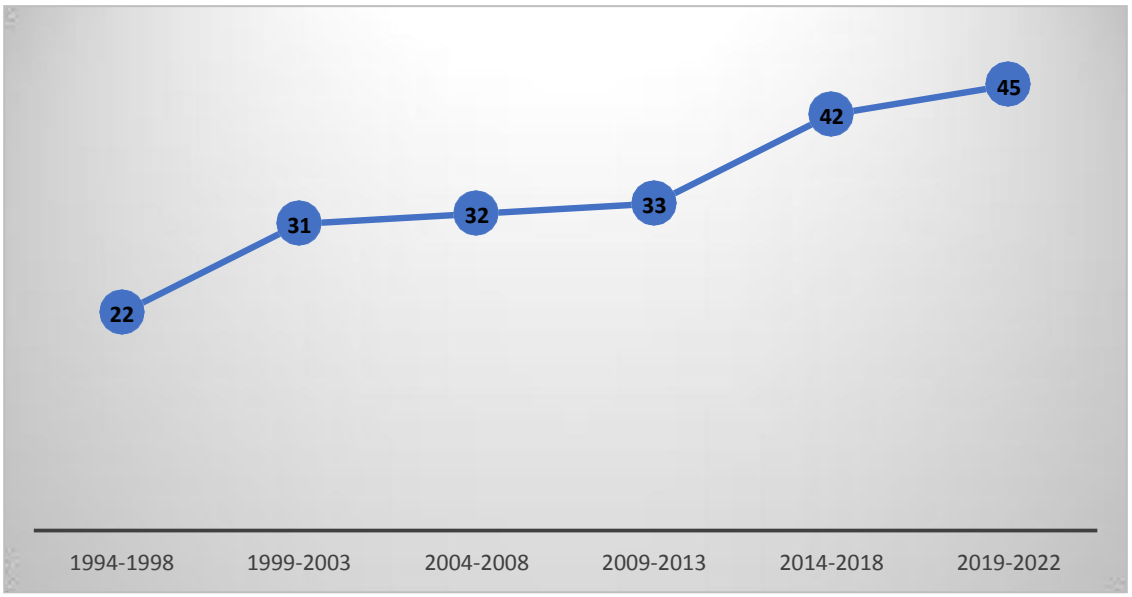


Figure 14 : L'augmentation du nombre de publications GTS-21 en fonction des années.

deuxième requête : GTS-21 Inflammation

Cette requête nous a permis de repérer tous les articles dont les « GTS-21 - inflammation » sont citées comme mots clés.

L'évolution du nombre de travaux publiés sur PubMed depuis 2006

Pour cette requête, nous avons obtenu **69** articles publiés depuis **2006** au mai **2022**. Nous avons analysé l'évolution des travaux de recherche au fil de ces **16 années** réparties en 5 phases de **5 ans** et une dernière phase de **2 ans**.

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 15.

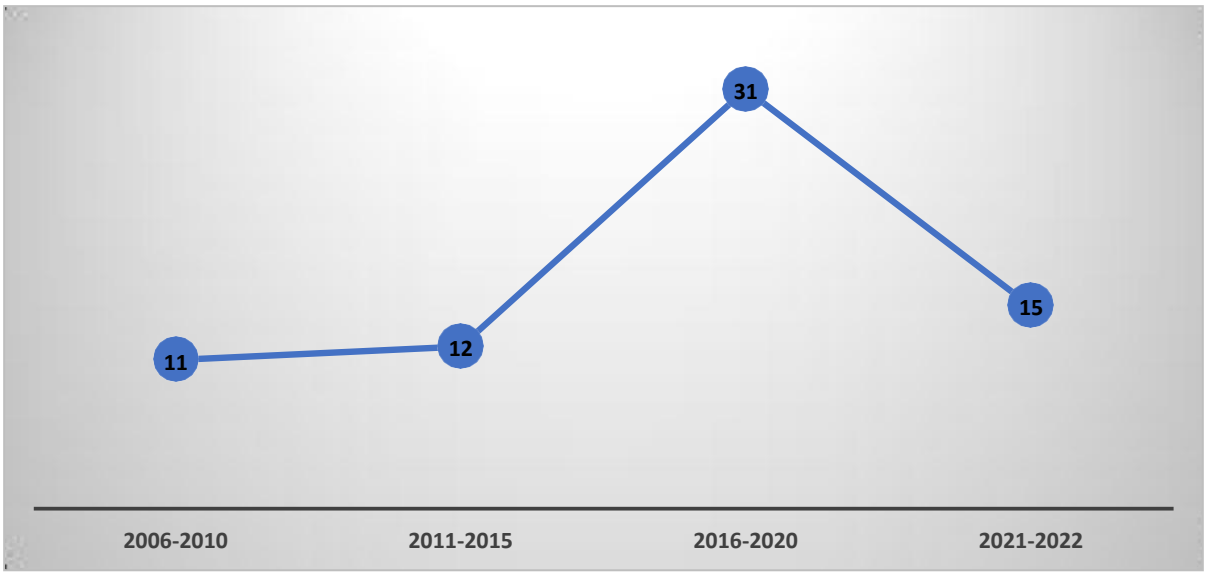


Figure 15 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour le mot clé GTS-21 inflammation en fonction des années.

Initialement, la GTS-21 a été caractérisée pour ces effets intéressants dans l'amélioration des signes des troubles cognitifs, principalement dans la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer. Ainsi, depuis la découverte de ces effets anti inflammatoires dans plusieurs pathologies, nous avons noté une augmentation du nombre des travaux qui abordent cette thématique.

De plus près, nous avons soulevé un pic de 31 papiers scientifique entre 2016-2020 suivi d'une accélération du rythme de publication à partir du 2020. En effet, ces deux dernières années nous avons observé la mise en ligne d'un article par mois discutons l'effet anti-inflammatoire de la GTS-21.

Etude descriptive

- ✓ **En fonction des types**

Nous avons catégorisé les 69 papiers scientifiques recensés en fonction des types cités précédemment. Les résultats obtenus sont récapitulés sur la figure n 16.

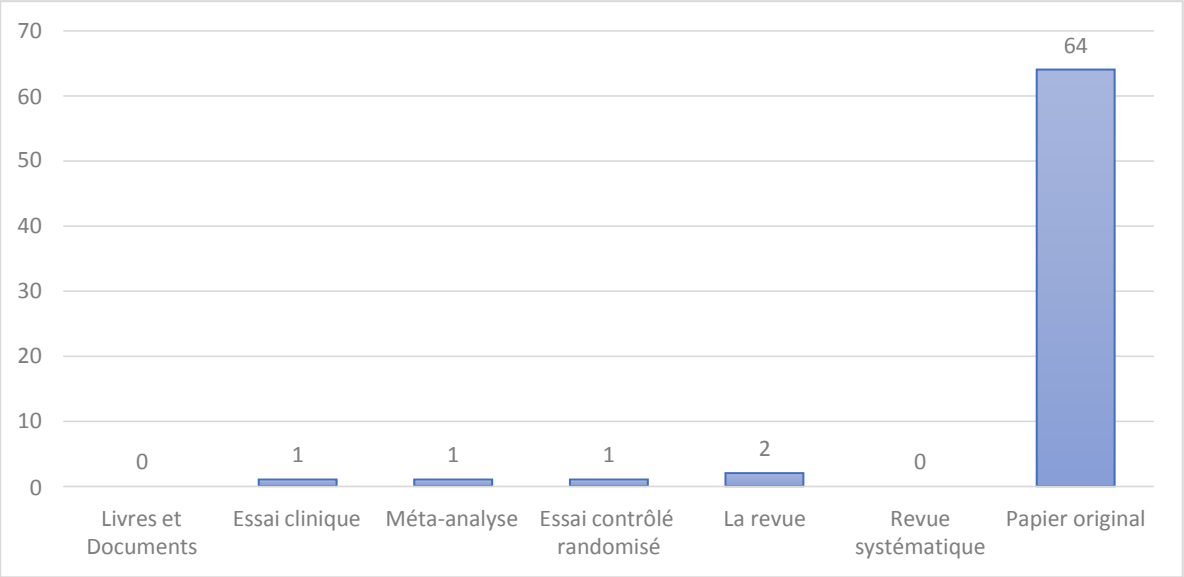


Figure 16 : Nombre de travaux publiés sur PubMed pour le motclé GTS-21inflammation en fonction de type d'article

Ainsi, parmi les 69 papiers recensés nous comptons environ 93% (n= 64) de papiers originaux, 3% (n=2) des essais cliniques (une randomisée) et 3% (n= 2) revues. Enfin, nous avons repéré une intéressante méta-analyse qui discute l'intérêt anti-inflammatoire de la voie cholinergique nicotinique dans la COVID19, ce papier sera discuté en détail dans le dernier chapitre.

- ✓ **En fonction des années**

Nous avons analysé les différents types de papiers qui discutent l'intérêt de la GTS-21 dans la modulation des mécanismes inflammatoires en fonction des années depuis 2006 au mai 2022. Les résultats obtenus représentés sur la figure 17.

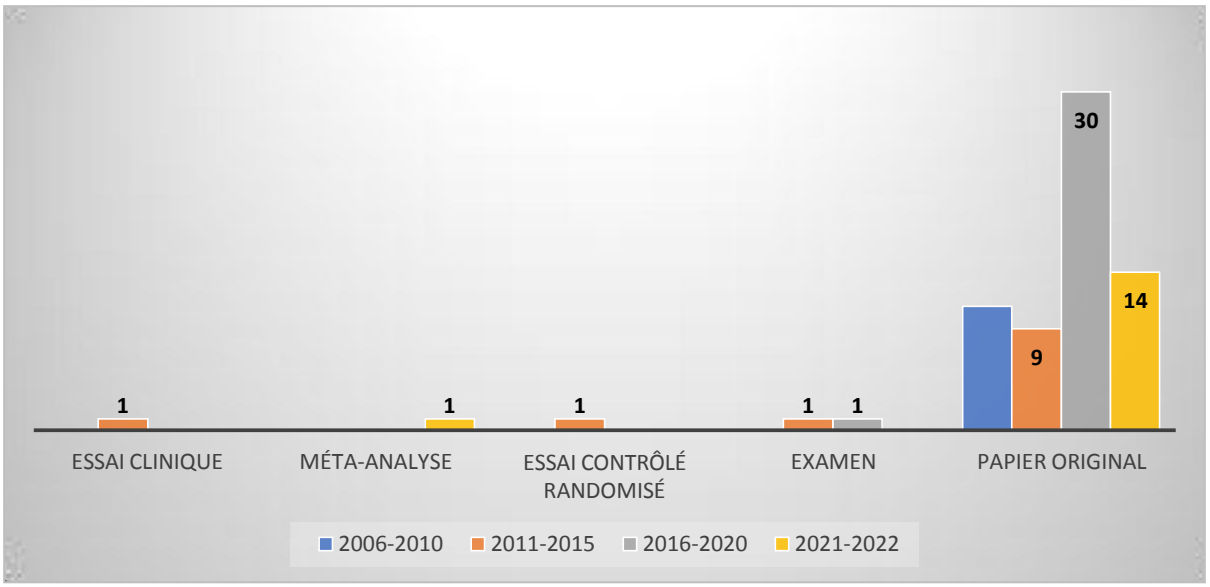


Figure 17 : Nombre de travaux publiés de chaque typed'article sur PubMed pour le mot clé GTS-21inflammation en fonction des années.

Concernant les papiers originaux, l'étude de leur évolution au fil des années rejoint les observations précédentes. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure18.

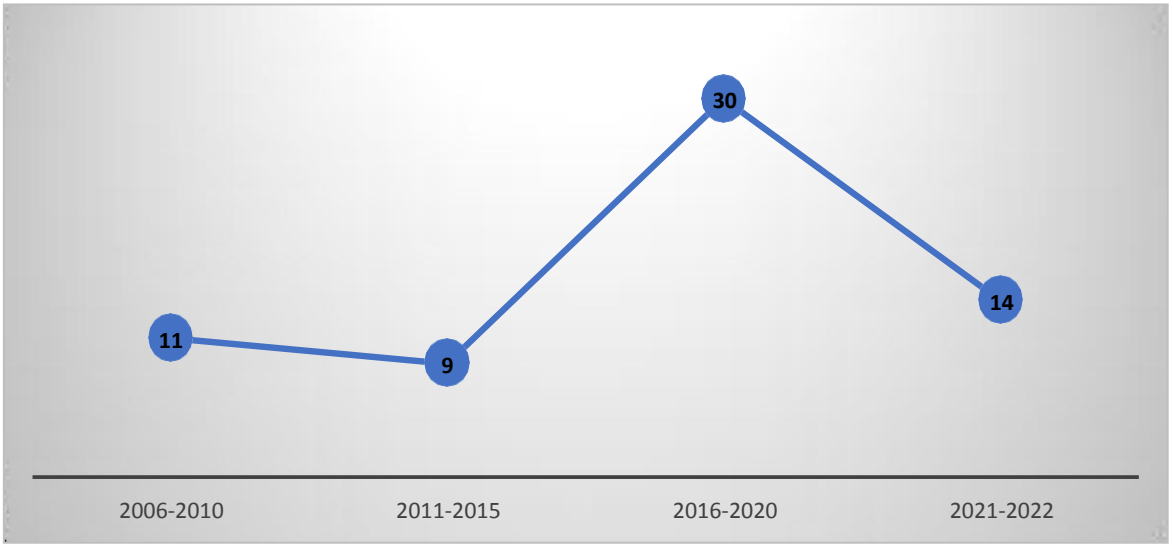


Figure 18 : Le nombre des papiers originaux publiés sur PubMedpour le mot clé GTS-21 inflammation en fonction des années.

Au cours des dernières années on remarque une augmentation des publications qui discutent le rôle immunomodulateur de la GTS-21 sur les mécanismes l'inflammatoire.

Présentation des principaux travaux

III-4-1 Essais cliniques randomisés

- Description générale

Essai randomisé, ou une étude contrôlée, est un protocole expérimental ayant pour but d'évaluer l'efficacité d'une thérapie, d'une action d'un médicament ou dans la prévention. Elle compare entre deux groupes, le premier groupe expérimental dit groupe d'intervention à qui l'on administre le traitement et le deuxième, un groupe dit groupe de contrôle ou groupe témoin suivant un traitement standard ou prenant un placebo, deux critères doivent etre respectés :

- L'attribution dans un groupe se fait de façon aléatoire par tirage au sort (randomisation)
- La répartition des groupes se fait à l'insu des participants (étude en aveugle) et éventuellement des cliniciens (double aveugle)
- Dans cette étude, selon la première requête, il existe 7 essais cliniques randomisés que nous les présentons sur le tableau 2

Tableau 2 : Présentation des essais cliniques randomisés

Auteur et date	Journal	Pathologie	PMID
Kitagawa H et al,2002.	**Neuropsychopharmacologie**	**Fonction cognitive**	**12629535**
Olincy A et al,2006	**Arch Gen Psychiatrie**	**Schizophrénie**	**16754836**
Freedman R et al,2008	**Suis J Psychiatrie.**	**Schizophrénie**	**18381905**
Tregellas JR et al,2009.	**Neuropsychopharmacologie**	**Schizophrénie**	**19956085**
Tregellas JR, all,2010.	**Biol Psychiatrie.**	**Schizophrénie**	**20728875**
Kox M et all,2011	**Choc**	**Septicémie**	**21368716**
Kem WR et all,2017.	**Neuropsychopharmacologie**	**Schizophrénie**	**28825423**

-Analyse détaillée :

Dans cette partie, nous nous intéressons à l'analyse des sept essais randomisés en détails

1- **Safety, pharmacokinetics, and effects on cognitive function of multiple dosesof GTS-21 in healthy, male volontiers.**

Cette étude a été publiée par **Kitagawa H et al** en 2002. Cette équipe a tracé comme objectif **principal d'étudier l'innocuité, la pharmacocinétique et les effets de la GTS-21 sur la fonction cognitive en fonction de la dose.** Cette étude a été réalisée sur des sujets volontaires sains.

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 3

Tableau 3 : Synthèse des résultats de l'étude de Kitagawa et al.2002

	Cohorte				**Démarche**	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	18	**M**		**Américain**	**25/75/150**	**7J**
Résultats	-L'existence d'une relation proportionnelle entre l'amélioration des réponses cognitives et la dose administrée de la GTS-21 -les fonctions cognitives améliorées sont : attention, mémoire de travail, mémoire secondaire épisodique					
Limites	**La toxicité secondaire de l'utilisation de la GTS-21 à longue terme n'a pas été vérifiée.**					

2- Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia.

Cette étude a été publiée par **Olincy A et al** en 2006. Cette équipe a tracé comme objectif principal de **déterminer l'effet de la GTS-21 sur la neurocognition des patients schizophrènes, et d'évaluer les effets de la GTS-21**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau N

Tableau 4 : Synthèse des résultats de l'étude d'Olincy A et al.2006

	Cohorte				**Démarche**	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	12 Fumeurs	**/**	**/**	**Américain**	**75 mg (2/j)**	**1 mois**
Résultats	Une amélioration neurocognitive significative a été constatée selon l'évaluation de l'état neuropsychologique par le score total de l'échelle (RBANS), en particulier pour la dose de GTS-21 la plus faible par rapport au placebo. Une bonne tolérance de la GTS-21 pour les sujets inclus dans cette étude					
Limites	**Des essais sur une période plus longue sont nécessaires pour déterminer l'utilité clinique de de la GTS-21**					

3- Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia.

Cette étude a été publiée par **Freedman R et al** en 2008. C'est la première étude clinique de la phase II portant comme objectif principal **l'évaluation de l'intérêt thérapeutique de la GTS-21 comme molécule avec un impact bénéfique sur l'amélioration cognitive dans la schizophrénie**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 5

Tableau 5 : synthèse des résultats de l'étude de Freedman R et al.2008

	Cohorte				Démarche	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	31	**/**	**22-60**	**/**	**75/150mg**	**1 mois**
Résultats	**-Aucune différence significative dans les mesures cognitives MATRICS entre la GTS-21 et le placebo.** **- Les patients ont connu une amélioration significative à la dose la plus élevée de sur le score total SANS et une amélioration presque significative sur le score total BPRS.** **-Des effets du GTS-21 sur les domaines MATRICS de l'attention et vigilance et de la mémoire de travail (avec des dose plus élevée). Cinq sujets ont développé un léger tremblement et près de la moitié ont eu de légères nausées lors de la prise de GTS-21.** **-L'utilité clinique de ce traitement avec le GTS-21 n'est pas encore déterminée.**					
Limites	**-Faire des études plus longues pour prouver l'utilité clinique de la GTS-21**					

4- Functional magnetic resonance imaging of effects of a nicotinic agonist in schizophrenia.

Cette étude a été publiée par **Tregellas JR et al** en 2009. Cette équipe a tracé comme objectif principal **d'étudier si cette biomolécule (la GTS-21) présente un effet escompté sur les interneurones inhibiteurs de l'hippocampe. Cet effet a été analysé par une exploration radiographique (IRM)**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 6

Tableau 6 : Synthèse des résultats de l'étude Tregellas JR et al.2009

	Cohorte				**Démarche**	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	16 non-fumeurs	**Mixte**	**40-50**		**75/150mg**	**7 j**
Résultats	Une activité hémodynamique accrue dans l'hippocampe dans la schizophrénie est observée au cours de nombreuses tâches, y compris des mouvements oculaires de poursuite en douceur, et peut refléter un dysfonctionnement inhibiteur. La dose de 150 mg de GTS-21, par rapport au placebo, a diminué l'activité de l'hippocampe lors des mouvements oculaires de poursuite, mais la dose de 75 mg s'est avérée inefficace. Les résultats sont cohérents avec la fonction précédemment établie de récepteurs α 7-nicotiniques sur les interneurones inhibiteurs dans l'hippocampe et avec des preuves génétiques de déficits de ces récepteurs dans la schizophrénie**.**					
Limites	**Testé l'administration de médicaments à action prolongée ou de formulations à libération prolongée pour obtenir des périodes d'activation plus longues pour évaluer le risque de tachyphylaxie.**					

5- Effects of an alpha 7-nicotinic agonist on default network activity in schizophrenia.

Cette étude a été publiée par **Tregellas JR et al** en 2010. Cette équipe a tracé comme objectif principal de cette étude est **d'examiner les effets de la GTS-21 sur l'activité du réseau par défaut en tant que biomarqueur des effets des médicaments sur la fonction cérébrale pathologique associée à la schizophrénie.**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 7

Tableau 7 : Synthèse des résultats de l'étude de Tregellas JR et al.2010

	Cohorte				**Démarche**	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	16 non-fumeurs	**Mixte**	**42-51**	**Américain**	**75/150mg(2/j)**	**1 mois**
Résultats	**-En comparant avec placebo, et la GTS-21, une altération de l'activité du réseau par défaut, y compris une réduction de l'activité du cingulaire postérieur, du cortex pariétal inférieur et du gyrus frontal médial, et une augmentation de l'activité du précuneus.** **La différence la plus robuste, la réduction de l'activité cingulaire postérieure, était affectée par le génotype CHRNA7.**					
Limites	**L'administration de médicaments à action prolongée ou de formulations à libération prolongée pour obtenir des périodes d'activation plus longues.**					

6- Effects of the α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 on the innate immune response in humans.

Cette étude a été publiée par **Kox M et al** en 2011. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier les **effets anti-inflammatoires du GTS-21 sur la réponse immunitaire innée au cours de l'endotoxémie humaine expérimentale. Cette étude représente la première investigation de la stimulation sélective de la voie anti-inflammatoire cholinergique chez l'homme par administration orale de la GTS-21**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 8

Tableau 8 : Synthèse des résultats de l'étude de Kox M et al.2011

	Cohorte				**Démarche**	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	14	**Mixte**	**18-28**	**/**	**150mg**	**7 j**
Résultats	Les résultats suggèrent que le GTS-21 pourrait être efficace pour limiter les processus pro-inflammatoires induite par LPS chez l'homme La GTS-21 contribue dans la régulation négative de l'expression plasmatiques de HMGB1 au cours de l'endotoxémie,					
Limites	**Utiliser des doses plus élevées** **Tester d'autres voies d'administrations**					

7- Pharmacokinetic Limitations on Effects of an Alpha7-Nicotinic Receptor Agonist in Schizophrenia: Randomized Trial with an Extended-Release Formulation.

Cette étude a été publiée par **Kem WR et al** en 2017. Cette équipe a tracé comme objectif principal est **d'évaluer que l'extension des taux plasmatiques de l'agoniste du récepteur alpha7-nicotinique de l'acétylcholine (GTS-21) au fil du temps améliore les effets cognitifs dans la schizophrénie.**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 9

Tableau 9- Synthèse des résultats de l'étude de KemWR et al.2017

	Cohorte				**Démarche**	
	Nombre	**Sexe**	**Age**	**Ethnie**	**Dose**	**Durée**
	80(fumeurs et non-fumeurs)			**Afro américain**	**75/150mg**	**1 mois**
Résultats	Les effets pro-cognitifs du GTS-21 peuvent résulter d'augmentations transitoires de la signalisation cellulaire qui sont limitées par la tachyphylaxie des récepteurs. La formulation à libération prolongée n'a produit aucun effet cognitif ou clinique chez les fumeurs et les non-fumeurs Taux plasmatiques de GTS-21 dix fois plus faibles chez les fumeurs suggèrent que le tabagisme chronique améliore le métabolisme du GTS-21					
Limites	**Des périodes d'essais plus longue**					

III-4-2 Analyse des papiers originaux

D'après les résultats de l'enquête bibliographique sur PubMed nous avons obtenu 205 papiers de recherche originale, parmi lesquelles nous comptons **quinze études comparatives** et **deux tutoriels** des études expérimentales

Sur le plan expérimental, ces études portent sur une exploration biologique **in Vitro, in Vivo** et sur une investigation **Mixte** entre ces deux démarches

Sur la figure 19, nous récapitulons la répartition de ces articles en fonction du type de l'exploration biologique. Nous excluons dans cette analyse les deux tutoriels d'où le nombre total des papiers analysés de 203.

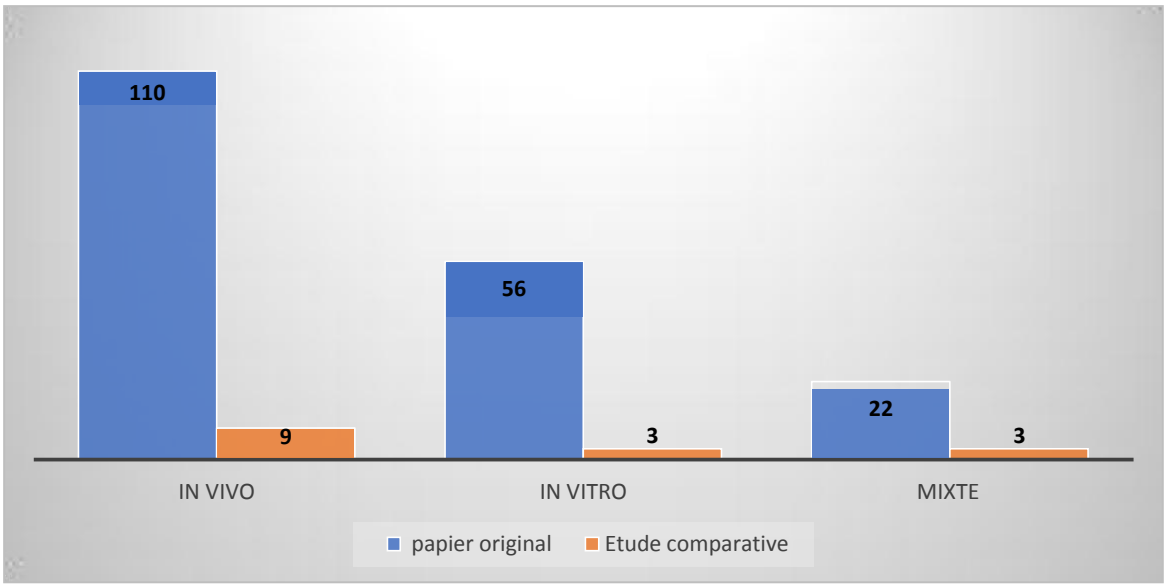


Figure 19 : Nombre de papiers originaux publiés pour le mot cléGTS-21 en fonction de type d'exploration biologique.

Exploration détaillées des travaux publiés entre 2021-2022

Concernant les travaux publiés sur la GTS-21 entre 2021-2022, on a recensé 21 papiers originaux et une méta analyse. Parmi les 21 papiers originaux, on a sélectionné 10 travaux à explorer en détails

III-5-1- Description générale

Comme déjà motionné, sur le tableau 10 nous présentons les dix articles qu'on a sélectionné.

Tableau 10 : résumé des dix papiers originaux

	Auteur et date	Journal	Pathologie	PMID
1	**Gaidhani N et al.2021**	Cerveau Res	AVC ischémique aigu	33159972
2	**Pruekprasert N et al 2021**	Choc	Septicémie	33882516
3	**Shu-Jie Wu et al.2021**	Avant Pharmacol	L'hypertension et des lésions rénales dépendantes de l'angiotensine II	33815099
4	**Fang Yuan**	Immunol avant	Inflammation des voies respiratoires	33597946
5	**Li Zhou et al.2021**	Avant pharmacol	L'inflammation gastrique et la dysmotilité	34880768
6	**Zhengjiang et al.2022**	Biomédicaments	Inflammatoire	34572339
7	**Chia-Hsien Wu et al 2022**	Biochem Biophys Res Commun	Inflammatoire	34973535
8	**Park JE et al.2022**	Int J Mol Sci	Parkinson, neuro inflammation	35457238
9	**Zhao Wei gao et al.2022**	Acta pharmacol péché	Inflammation pulmonaire lors d'une infection grippale	33414508
10	**Qinghe Meng et al.2022**	Diabète Obés Metab	Diabète	35293666

III-5-2- Description détaillée

Dans cette partie, on va détailler le contenu de chaque étude

1- Spleen is not required for therapeutic effects of 4OH-GTS-21, a selective α7 nAChR agonist, in the sub-acute phase of ischemic stroke in rats

Cette étude a été publiée par **Gaidhani N et al en 2021**. Cette équipe a tracé comme objectif principal est de prouver que **La rate n'est pas nécessaire pour les effets thérapeutiques du 4OH-GTS-21 dans la phase subaiguë de l'AVC ischémique chez le rat.**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 11

Tableau 11 : Synthèse des résultats du papier original « Gaidhani N et al »

	Pathologie	**Type**	**Dose**	**Duré**
	AVC ischémique aigu	**In vivo**	**5mg/kg**	**7 j**
Résultats	- Les traitements quotidiens au 4OH-GTS-21 pendant 7 jours après l'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne (tMCAO) réduisaient de manière significative les déficits neurologiques et les lésions cérébrales chez les rats splénectomisés et non splénectomisés, démontrant que la rate n'est pas nécessaire pour les bienfaits thérapeutiques du 4OH-GTS-21 -Les effets du 4OH-GTS-21 dans le test d'élimination de l'autocollant adhésif étaient significativement plus faibles chez les animaux splénectomisés, ce qui suggère que la rate augmente l'efficacité du 4OH-GTS-21 au cours de la première semaine après l'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne (tMCAO). -Le 4OH-GTS-21 est aussi efficace chez les rats splénectomisés et non splénectomisés en phase subaiguë. D'AVC ischémique			
Limites	**Une période d'essai plus longue**			

2- α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists Regulate Inflammation and Growth Hormone Resistance in Sepsis

Cette étude a été publiée par **Napet et al** en 2021. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier **le rôle des agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine α7 dans la régulation de l'inflammation et de la résistance à l'hormone de croissance dans le sepsis**.

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 12

Tableau 12 : Synthèse des résultats du papier original de Napet et al

	Pathologie	Type	Dose
	Septicémie	**In vivo**	**/**
Résultats	-La mortalité induite par la septicémie, l'activation hépatique de NF-κB et les taux plasmatiques de cytokines ont augmenté chez les rats traités avec la molécule SAV , et réduits chez les souris traitées au GTS-21. -Les effets de la septicémie sur ; le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-I) plasmatique du système hormone de croissance (GH/IGF-I), la protéine de liaison à l'IGF-1 (IGFBP-1), l'IGF-I hépatique, l'IGFBP-1 et l'ARNm du récepteur de l'hormone de croissance GH (GHR) et la réactivité à la rhGH chez la souris ont été améliorés par GTS-21. -Ces résultats confirment les effets protecteurs de l'activation anti-inflammatoire CAP et α7nAChR dans le sepsis		
Limites	**Des preuves que l'activation du CAP et de l'α7nAChR pourrait être utilisée pour atténuer la résistance hépatique à l'hormone de croissance (GH) et l'échec anabolique dans la septicémie.**		

3-Activation of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway Attenuated Angiotension II-Dependent Hypertension and Renal Injury.

Cette étude a été publiée par **Shu-Jie Wu et al** en 2021. Cette équipe a tracé comme objectif principal **d'étudier la voie anti-inflammatoire cholinergique (PAC) liée au nerf vague module les réponses inflammatoires locales et systémiques.**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau13

Tableau 13 : Synthèse des résultats du papier original de Shu-Jie Wu et al.2021

	Pathologie	Type	Dose	Duré
		Mixte	**10mg/kg**	**1 mois**
Résultats	- GTS-21 a supprimé l'activation de NF-κB, atténué la transition épithéliale-mésenchymateuse induite par Angiotensine II et réduit l'inflammation et la fibrose dans les cellules NRK-52E ; L'α-bungarotoxine (α-Bgt, un antagoniste sélectif de l'α7-nAChR) a partiellement inhibé ces effets. -l'activation de la CAP protège contre l'hypertension induite par l'Angiotensine II via l'amélioration du contrôle autonome, la suppression de l'activation de NF-κB et la réduction de la fibrose rénale et de la réponse inflammatoire.			
Limites	**Faire des essais avec la GTS-21 en monothérapie**			

4- A Selective α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, PNU-282987, Attenuates ILC2s Activation and *Alternaria*-Induced Airway Inflammation

Cette étude a été publiée par **Fang Yuan et al** en 2022. Cette équipe a tracé comme objectif principal est de **Déterminer les effets du PNU-282987 sur la fonction des cellules lymphoïdes innées de type2 (ILC2) dans le contexte de l'inflammation des voies respiratoires induite par l'IL-33 ou l'Alternaria *Alternata* (AA).**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau14.

Tableau 14 : Synthèse des résultats du papier original « Fang Yuan et al »

	Pathologie	Type	Dose
	Inflammation des voies respiratoire	**Mixte**	**40mg/kg**
Résultats	-La GTS-21 et le PNU-282987 ont réduit de manière significative l'hyperplasie des cellules caliciformes dans les voies respiratoires, l'infiltration d'éosinophiles et le nombre des cellules lymphoïdes innées de type2 (ILC2) dans le BALF, après une provocation à l'IL-33 ou à l'AA - La stimulation in vitro par l'IL-33 des nombres des cellules lymphoïdes innées de type2 (ILC2) pulmonaires isolées a montré une réduction de Trans-acting T-cell-specific transcription factor (GATA3) et l'antigène Ki67 en réponse aux traitements de PNU-282987 ou GTS-21. -Une réduction significative de la phosphorylation du complexe IKK et du facteur nucléaire NF-κB dans le groupe traité avec le PNU-282987 par rapport aux des cellules lymphoïdes innées de type2(ILC2) traités avec le GTS-21. .		
Limites	**Des essais avec la GTS-21 en monothérapie**		

5- Activation of α7nAChR Protects Against Gastric Inflammation and Dysmotility in Parkinson's Disease Rats

Cette étude a été publiée par **Li Zhou et al** en 2021. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier **le traitement avec un agoniste α7nAChR pour restaurer efficacement le tonus cholinergique pourrait supprimer l'activation des macrophages et d'atténuer l'inflammation gastrique et la dysmotilité chez les rats 6-OHDA. De plus, ils ont examiné la distribution des macrophages, l'expression de α7nAChR et les niveaux de facteurs inflammatoires dans la musculature gastrique de rats 6-OHDA atteints de gastroparésie**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 15

Tableau 15 : Synthèse des résultats du papier original « Li Zhou et al »

	Pathologie	Type	Dose	Duré
	Inflammation gastrique	**Mixte**	**0.38mg/kg**	**4-6 semaine**
Résultats	Après traitement avec PNU-282987 *in vivo,* les rats atteint la maladie de Parkinson (PD) ont montré une diminution de l'activation de NF-κB, de la production de médiateurs inflammatoires et de l'expression de protéines contractiles et une amélioration de la motilité gastrique. -Le traitement précoce et tardif du PNU-282987 n'a eu aucun effet sur les niveaux de tyrosine hydroxylase dans le SN et de choline acétyltransférase dans la moelle dorsale. -Les agonistes α7nAChR, PNU-282987 et GTS-21 ont diminué l'activation du facteur nucléaire κB (NF-κB) et l'expression de l'ARNm de la protéine chimiotactique monocyte-1 dans la musculature gastrique ex vivo des rats PD, et ces effets ont été abolis par un antagoniste α7nAChR.			
Limites	**Evaluer la toxicité hépatique**			

6-The Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Attenuates the Development of Atherosclerosis in *Apoe*$^{-/-}$ Mice through Modulating Macrophage Functions.

Cette étude a été publiée par **Zhengjiang et al** en 2022. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier **les preuves et des nouveaux mécanismes indiquant que la voie anti-inflammatoire cholinergique (CAP) joue un rôle important dans la régulation du développement de l'athérosclérose (SA) en contrôlant les fonctions des macrophages**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 16.

Tableau 16 : Synthèse des résultats du papier original « Zhengjiang et al »

	Pathologie	Type	Dose	Duré
	Inflammation	**Mixte**	**4mg/kg**	**10 semaines**
Résultats	L'activité de CAP régule la formation de plaques d'athérosclérose et le niveau d'inflammation chez les souris Apoe $^{-/-}$. L'activité de la voie anti-inflammatoire cholinergique (CAP) a un effet sur : * la formation de plaques lipidiques et les réponses inflammatoires * l'abondance des macrophages M1 et M2, qui contribuent potentiellement aux réponses inflammatoires et aux plaques lipidiques dans le développement de la l'athérosclérose (SA.) * sur la polarisation des macrophages M1, confirmant davantage le rôle positif de CAP dans la promotion de la polarisation des macrophages M2., * sur la formation de cellules spumeuses de macrophages induite par ox-LDL *sur le métabolisme du cholestérol des macrophages			
Limites	**Augmenter la durée de l'expérience pour mieux comprendre le mécanisme d'action.**			

7-Activation of α7 nicotinic acetylcholine receptors attenuates monocyte-endothelial adhesion through FUT7 inhibition.

Cette étude a été publiée par **Chia-Hsien Wu et al** en 2022. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier **l'activation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine α7 atténue l'adhésion monocyte-endothéliale par l'inhibition de FUT7**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau n17.

Tableau 17 : Synthèse des résultats du papier original « Chia hsien et al »

	Pathologie	Type	Dose
	Inflammation	**In vitro**	**/**
Résultats	-La surexpression de l'α1,3-fucosyltransférase 7(FUT7) a également abrogé l'atténuation de l'adhérence induite par GTS-21 indiquant que l'inhibition de FUT7 était suffisante pour inhiber l'adhérence par l'activation de α7nAChR. -Démontrer que l'activation de α7nAChR régule l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales par l'inhibition de l'α1,3-fucosyltransférase 7 (FUT7), fournissant un nouvel aperçu du mécanisme CAP		
Limites	**L'effet toxique sur la rate**		

8-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms of GTS-21, an α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, in Neuroinflammation and Parkinson's Disease Mouse Models.

Cette étude a été publiée par **Park JE et al** en 2022. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier les **mécanismes anti-inflammatoires et neuroprotecteurs du GTS-21, un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine α7, dans les modèles murins de neuro inflammation et de la maladie de Parkinson**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau18

Tableau 18 : Synthèse des résultats du papier original « Park JE et al »

	Pathologie	Type	Dose
	Parkinson	**In vivo**	**5mg/kg**
Résultats	La GTS-21 a réduit l'activation microgliale et l'expression des gènes pro-inflammatoires dans les cerveaux de souris injectés de LPS La GTS-21 a exercé des effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires dans le modèle de souris atteint de parkinson (PD) induit par injection de MPTP.		
Limites	**Utiliser la forme libération prolongée (LP)**		

9- Vagal-α7nAChR signaling is required for lung anti-inflammatory responses and arginase 1 expression during an influenza infection

Cette étude a été publiée par **Zhao Wei Gao et al** en 2022. Cette équipe a tracé comme objectif principal est d'étudier **la signalisation Vagal-α7nAChR dans les réponses anti-inflammatoires pulmonaires et l'expression de l'arginase 1 lors d'une infection grippale**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 19

Tableau 19 : Synthèse des résultats du papier original « Zhao Wei Gao et al »

	Pathologie	Type	Dose
	Inflammation pulmonaire (Syndrome grippal)	**In vivo**	**50mg/kg**
Résultats	L'activation de α7nAChR par son agoniste GTS-21 pourrait : *Améliorer l'expression l'Argiotensine1 induite par l'IL-4 *Réduire l'expression de Nos2 et de TNF-α dans les macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMDM) infectés par PR8 La signalisation du circuit vagal-α7 du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (α7nAChR, codé par Chrna7) peut moduler les réponses pro-inflammatoires pulmonaires.		
Limites	**Evaluer les effets secondaires dans ce cas (Syndrome grippal)**		

10- The alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 engages the glucagon-like peptide-1 incretin hormone axis to lower levels of blood glucose in db/db mice.

Cette étude a été publiée par **Qinghe Meng et al en 2022**. Cette équipe a tracé comme objectif principal d'étudier **la possibilité que l'agoniste GTS-21 du récepteur nicotinique de l'acétylcholine alpha-7 (α7nAChR) exerce une action hypoglycémiante chez les souris db/db.**

La description détaillée de ce travail et les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 20

Tableau 20 : Synthèse des résultats du papier original « Qinghe Meng et al »

	Pathologie	Type	Dose
	Hyperglycémie provoquée par voie orale	**Vivo**	**0.5à8mg/kg**
Résultats	L'administration de GTS-21 de manière dose-dépendante régule les taux de glucose sanguin dans Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) chez les souris db/db. Les taux plasmatiques de GLP-1, PYY1-36, GIP, glucagon et insuline ont augmenté en réponse au GTS-21, mais la sensibilité à l'insuline, le poids corporel et l'apport alimentaire sont restés inchangés.		
Limites	**Augmenter la durée du traitement par la GTS-21**		

Actualité : GTS-21 et COVID19

III-6-1 Présentation de l'étude sélectionnée

D'après la deuxième requête portant sur la « GTS-21 inflammation », nous avons repéré une intéressante méta-analyse qui discute l'impact de la GTS-21 dans l'immun-pathologie du COVID19.

Une **méta-analyse** est une méthode scientifique systématique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné, il s'agit d'une synthèse statistique des études incluses dans une revue systématique.

La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.

On peut distinguer les méta-analyses selon deux critères :

- En fonction du type de variable : quantitative (agrégation d'études quantitatives) ou qualitative (agrégation d'études qualitatives) ;
- En fonction du matériau traité : sur données résumées (informations globales sur un ensemble d'individus) ou sur données individuelles (par individu).

Cette publication porte comme objectif principal l'étude **de l'intérêt de la voie cholinergique anti-inflammatoire dans la COVID 19.**

Le tableau 21 contient des informations sur cette Méta analyse

Tableau 21 : Informations générales sur la méta analyse.

Auteur et date	**Journal**	**Pathologie**	**PMID**
Alex G Gauthier, et al, 2021	**Immunitoxicol**	**Anti-inflammatoire et covid19**	**33860730**

III-6-2. L'hypothèse centrale de l'étude

L'hypothèse de cette méta-analyse est basée sur l'investigation de l'induction du reflexe anti inflammatoire cholinergique par des activateurs, notamment l'agoniste naturel « la nicotine » ou l'externe « la GTS-21 », comme une approche thérapeutique potentielle. Ils considèrent l'inflammation au cours de l'infection par le virus COVID19 comme modèle d'étude.

Ainsi, le but de cette méta-analyse est d'étudier la prévalence du COVID-19 sévère chez les patients fumeurs et non-fumeurs à partir de 41 études internationales. En effet, le lien entre le profil tabagique et la sévérité de la maladie a été établi une analyse de contingence.

Sachant que les patients considérés comme ayant une maladie grave s'ils nécessitent une admission aux soins intensifs, une ventilation mécanique invasive ou s'ils décédaient du COVID-19.

Sur le tableau 22, on cite l'ensemble des article traités dans cette méta-analyse

Tableau22 : résumé des publications de la méta analyse

Table 1. Number of COVID-19 patients with severe symptoms and smoking history from 41 international studies.

	Non-severe		Severe	
First-Author	Nonsmoker (*n*)	Smoker (*n*)	Nonsmoker Severe (*n*)	Smoker Severe (*n*)
Argenziano et al. (2020)	593	39	177	10
Azar et al. (2020)	441	21	92	7
Bhargava et al. (2020)	118	5	68	6
Bi et al. (2020)	88	3	17	5
Buckner et al. (2020)	33	12	31	10
Cao et al. (2020)	169	10	18	1
CDC COVID-19 Response Team (2020)	17294	83	1031	5
Chen, Yu, et al. (2020)	1565	32	183	13
Chen, Wu, et al. (2020)	151	5	104	7
Feng et al. (2020)	306	27	104	17
Gavin et al. (2020)	48	5	31	5
Goyal et al. (2020)	249	14	124	6
Gu et al. (2020)	504	37	76	3
Guan et al. (2020)	793	108	134	29
Hu et al. (2020)	139	12	146	26
Huang et al. (2020)	25	3	13	0
Ji et al. (2020)	155	13	34	6
Kalligeros et al. (2020)	31	9	24	3
Kim et al. (2020)	22	3	1	2
Klang et al. (2020)	1778	492	835	301
Kuderer et al. (2020)	224	22	245	21
Li, Xu, et al. (2020)	238	23	214	18
Liu, Wang, et al. (2020)	405	106	66	17
Liu, Li et al. (2020)	24	3	11	2
Ma et al. (2020)	58	6	19	1
Qin et al. (2020)	162	4	283	3
Rentsch et al. (2020)	173	121	43	38
Şenkal et al. (2020)	398	48	144	21
Soares et al. (2020)	10087	170	417	39
Tabata et al. (2020)	37	6	21	7
Wan et al. (2020)	87	8	39	1
Wang, Wang, et al. (2020)	341	66	44	17
Wang, Zhang, et al. (2020)	396	37	56	4
Wang, Pan, et al. (2020)	91	9	18	7
Xu et al. (2020)	42	2	22	3
Yang et al. (2020)	18	2	32	0
Yanover et al. (2020)	3578	484	132	30
Yao et al. (2020)	82	1	22	3
Zhang et al. (2020)	79	0	52	2
Zheng et al. (2020)	37	6	28	2
Zhou et al. (2020)	131	6	49	5

Les composés qui activent le réflexe anti-inflammatoire cholinergique médié par le nerf vague, tels que l'agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine α7, GTS-21, atténuent les symptômes de syndrome de détresse respiratoire (SDRA) telles que les lésions pulmonaires inflammatoires. Ils proposent la voie nAChR A7 comme piste impliquée dans la diminution des niveaux extracellulaires du groupe de haute mobilité box-1 (HMGB1) au niveau pulmonaire et en circulation.

III-6-3 Les principaux résultats soulevés

Le tableau 23 résume les données importantes en fonction du nombre des patients

Tableau 23 : Données importantes en fonction du nombre des patients

Auteur et date	**Pathologie**	**Cohorte**			
Alex G Gauthier, et al,2021	Anti inflammatoire et Covid 19	**Non-Fumeurs**	**Fumeurs**	**Non-fumeurs sévère**	**Fumeurs sévère**
		41190	2063	5200	703

Les principaux résultats obtenus de cette méta-analyse

Le GTS-21 atténue l'inflammation en diminuant significativement les taux plasmatiques et respiratoires de HMGB1

- Il est important de noter qu'il a récemment été démontré que l'augmentation du HMGB1 plasmatique était significativement corrélée avec des résultats cliniques COVID-19 plus indésirables et une augmentation des hospitalisations en USI et des taux de mortalité

-La nicotine ou le GTS-21, qui activent la signalisation anti-inflammatoire cholinergique médiée par α7nAChR ou d'autres modulateurs qui diminuent la sécrétion de HMGB1, pourraient potentiellement réduire les complications associées à la maladie COVID-19

Enfin, il en ressort à travers ce travail que la nicotine possède un potentiel effet bénéfique dû à l'aspect anti-inflammatoire souligné. Pour cela, les travaux actuels s'interrogent sur la procédure à suivre dans les démarches de sevrage tabagique. Ainsi, il semble etre risqué d'arrêter subitement le tabac au milieu de la pandémie virale actuelle du COVID19.

Discussions

Dans ce travail, nous avons évalué l'état des lieux des avancées de recherche qui portent sur l'intérêt thérapeutique de la GTS-21.

La GTS-21 est un agoniste partiel du récepteur nicotinique alpha7. Ce dernier est un récepteur à canaux ioniques pentamériques. Il a été décrit initialement comme une voie impliquée dans la mémoire et la cognition. Son disfonctionnement a été largement incriminé dans divers troubles, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la schizophrénie, la mucoviscidose et l'inflammation.

Actuellement, plusieurs évidences confirment que l'induction de la voie nicotinique alpha 7 exerce des effets anti-inflammatoires remarquables. (Kox M et al en 2011).

De ce fait, l'évaluation et l'analyse approfondies de tous les articles publiés sur Pub Med sur la GTS-21, on a pu constater une net augmentation des recherches effectuées sur la GTS-21 depuis son apparition en 1994 avec 240 publications jusqu'à mai 2022 entre ; Essais clinique, Essais clinique randomisés, des revues, des études comparatives, Papiers originaux et des études Tutorial, et sans oublier la Meta analyse effectuée sur le GTS-21 et le Covid 19.

Toutes ces recherches effectuées sur la GTS-21 prouvent l'importance de cette molécule, et l'intérêt thérapeutique qu'elle apporte pour l'animal et l'homme, avec une efficacité et sécurité prouvées selon les études cliniques réalisées chez l'homme. Cette molécule est dite tolérée chez les sujets sains ainsi que chez des malades atteints de plusieurs maladies. (Kitagawa *et al.*, 2003)

Les premières investigations qui portent sur l'intérêt thérapeutique de la GTS-21 ont étaient réalisés sur des patients schizophrènes ou atteint d'Alzheimer. L'administration de cette biomolécule a présenté des résultats très prometteurs sur l'amélioration des troubles de mémoires et les fonctions cognitives (Freedman R et al en 2008)

La GTS-21 a amélioré les évaluations cliniques et les symptômes négatifs même chez les malades qui sont généralement résistants au traitement par des antipsychotiques antagonistes de la dopamine dans la schizophrénie. (Freedman R et al en 2008).

Une étude importante de Kitagawa indique un effet clair du GTS-21 par rapport au placebo sur une gamme de fonctions cognitives. Pour l'analyse principale des effets statistiquement significatifs du GTS-21 ont été observés pour au moins une mesure des trois tâches liées à l'attention (temps de réaction simple, temps de réaction au choix et vigilance des chiffres), deux tâches secondaires de mémoire de reconnaissance épisodique (reconnaissance de mots et d'images reconnaissance) et pour la tâche de mémoire de travail numérique .(Kitagawa *et al.*, 2003)

De plus, les tâches de suivi visuel et la tâche de rappel immédiat des mots ont présenté des améliorations statistiquement significatives des performances après l'administration de GTS-21. Les tâches pour lesquelles il n'y avait aucun effet sur la performance, comme indiqué par l'analyse primaire, étaient la tâche de mémoire de travail spatiale, la tâche de rappel différé des mots, la tâche de reconnaissance faciale pendant la nuit et les auto-évaluations Bond-Lader de l'humeur et de la vigilance et, en outre, ont montré une amélioration significative pour le rappel immédiat et différé des mots ainsi qu'une mesure de la mémoire de travail spatiale.(Kitagawa *et al.*, 2003)

Une autre étude aussi importante de Kitagawa, a été conçue pour déterminer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et les effets sur la fonction cognitive du GTS-21 chez des volontaires sains de sexe masculin. Un total de 18 sujets qui ont été randomisés pour recevoir du GTS-21 (25, 75 et 150 mg) ou un placebo administré trois fois par jour (les 4 premiers jours, une fois le jour 5) pendant trois sessions de 5 jours. Le GTS-21 a été bien toléré jusqu'à des doses de 450 mg/jour, sans résultats d'innocuité cliniquement significatifs(Kitagawa *et al.*, 2003)

La GTS-21 a montré une amélioration statistiquement significative de trois mesures de la fonction cognitive (attention, mémoire de travail, mémoire secondaire épisodique) par rapport au placebo. Une relation entre l'exposition au GTS-21 et l'ampleur de la réponse cognitive était apparente, avec un effet maximal approché pour des doses comprises entre 75 et 150 mg trois fois par jour. Ces données indiquent que le GTS-21 pourrait représenter un nouveau traitement contre la démence .(Kitagawa et al, 2003)

Une autre découverte intéressante concernant le rôle jouait par les récepteurs nicotiniques dans la modulation de la transmission de la douleur dans le système nerveux central (SNC). Il

a été démontré que l'activation des voies cholinergiques par la nicotine et les agonistes nicotiniques provoque des effets anti nociceptifs chez une variété d'espèce.). Ces études suggèrent que l'activation des récepteurs alpha(7) dans le SNC provoque des effets anti nociceptifs dans un modèle de douleur thermique aiguë.(Damaj, Meyer and Martin, 2000)

Au fil des années et avec du recul, les chercheurs commencent à travailler sur d'autres aspects principalement dans l'inflammation avec plus de 69 publications depuis 2006 jusqu'au Mai 2022, et toutes ces études confirment le lien direct entre la GTS-21 et l'inflammation dans plusieurs pathologies.

Le rôle anti-inflammatoire du α7 nAChR a été rapporté dans plusieurs types de cellules telles que les monocytes humains, les macrophages, la microglie, les astrocytes et les modèles animaux de maladies ou les patients atteints de septicémie, de polyarthrite rhumatoïde, de pancréatite et de troubles neuronaux, notamment l'ischémie cérébrale, la maladie d'Alzheimer et la maladie d'Alzheimer DP. (Parrish WR et al,2008)

Une autre équipe, celle de Kox M et al a tracé comme objectif principal d'étudier les effets anti-inflammatoires du GTS-21 sur la réponse immunitaire innée au cours de l'endotoxémie humaine expérimentale. Cette étude représente la première investigation de la stimulation sélective de la voie anti-inflammatoire cholinergique chez l'homme par administration orale de la GTS-21. (Kox M et al en 2011).

Le nerf vague peut atténuer par réflexe la réponse immunitaire innée via la liaison du neurotransmetteur vagal acétylcholine (ACh) au récepteur nicotinique α7 de l'ACh (α7nAChR). Récemment ils ont rapporté de puissants effets anti-inflammatoires de l'agoniste α7nAChR GTS-21 dans les leucocytes humains. (Kox M et al en 2011).

Des recherches antérieures ont montré que α7 nAChR régule le système immunitaire inné et a une fonction dans la voie anti-inflammatoire cholinergique (Gamage R et al,2020)

L'inflammation chronique survient souvent en raison de blessures non résolues ou d'infections pathogènes qui provoquent une surproduction de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL1, l'IL6, l'IL17, le HMGB1 et d'autres médiateurs tels que l'oxyde nitrique. Les anticorps monoclonaux sont utilisés en clinique pour prévenir l'inflammation associée à divers états pathologiques en se liant à des cytokines pro-inflammatoires

spécifiques, l'inflammation chronique peut entraîner aussi plusieurs troubles inflammatoires, notamment la septicémie, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, le diabète et la maladie de Crohn et implique la production et la sécrétion de diverses cytokines pro-inflammatoires dont l'IL6, le TN et d'autres. (Garg and Loring, 2019)

La GTS-21 est un agoniste partiel du nAChR α7 couramment utilisé comme agent anti-inflammatoire, cet agoniste partiel du nAChR α7 réduit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) dans des modèles d'endotoxémie et de septicémie.(Garg and Loring, 2019)

Une autre étude publiée par Parc Jung Eun et al, qui a démontré les effets anti-inflammatoires, antioxydants et neuroprotecteurs de l'agoniste α7 nAChR (GTS-21) dans des modèles murins de neuroinflammation et de MP. Des études mécanistes détaillées ont révélé que plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans les effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs du GTS-21. Parmi eux, les voies Nrf2/ARE et PKA/CREB peuvent être considérées comme les mécanismes communs qui interviennent à la fois dans les effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs du GTS-21. Par conséquent, ces données soutiennent collectivement que l'activation de α7 nAChR par GTS-21 a un potentiel thérapeutique pour la MP et d'autres maladies neurodégénératives accompagnées de neuroinflammation. (Parc Jung Eun et al.2022)

Toutes ces études prouvent l'importance de cette molécule et encouragent les chercheurs a partir très loin afin de concrétiser ces travaux et introduire un nouveau médicament qui pourra résoudre beaucoup de problèmes de santé.

CONCLUSION

Conclusion

A travers les résultats présentés dans cette méta-analyse nous avons démontré, à travers l'analyse de l'ensemble des articles disponibles sur PubMed, que la GTS-21 est actuellement considérée comme une biomolécule à intérêt thérapeutique majeur. Les avancées des recherches actuelles confirment l'importance de cet agoniste nicotinique qui active le récepteur alpha (7), avec une augmentation constante des publications depuis son l'apparition.

Toutes ces recherches effectuées sur la GTS-21 pendant plus de 28 ans prouvent constamment ses effets bénéfiques dans le traitement de plusieurs pathologies chez homme. Ces résultats sont soutenus de par son efficacité et sa sécurité prouvées selon les études cliniques publiées, et qui touchent plusieurs pathologies, que ce soit dans les troubles neurodégénératifs ou dans l'inflammation.

En perspective, il serait fort judicieux de reconduire ces études afin de confirmer d'autres hypothèses comme l'action sur le récepteur alpha 7, ça pourrait être très intéressant d'essayer d'approfondir les recherches pour prouver cette hypothèse et même d'autres afin de mieux connaître cette molécule et de mettre à la disposition des patients un médicament qui pourra résoudre beaucoup de problèmes de santé.

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

01- Amar M, Lucas-Meunier E, Baux G, Fossier P (2010) Blockade of different muscarinic receptor subtypes changes the equilibrium between excitation and inhibition in rat visual cortex. Neuroscience 169:1610-1620.

02- AZUMA, R. et al. (1999) 'Metabolism and disposition of GTS-21, a novel drug for Alzheimer's disease', Xenobiotica, doi:10.1080/004982599238362.

03- Azuma, R. et al. (2001) 'First-pass of GTS-21 on canine gut wall and liver determined by portal-systemic concentration difference', European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. doi:10.1016/s0928-0987(01)00166-x.

04- (Bourin M.2002) 116 La Lettre du Pharmacologue - Volume 16 - juillet-octobre 2002

05- Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques : théorie, pratique et critique, 2006, 4e édition, Médecine-Sciences.

06- Beker F, Weber M, Fink RH, Adams DJ (September 2003). "L'activation des récepteurs muscariniques et nicotiniques ACh mobilise différentiellement Ca2 + dans les neurones ganglionnaires intracardiaques de rat». Journal de neurophysiologie. doi : 10.1152 / jn.01079.2002 . PMID 12761283.

07- BROSSARD, Denis, CHARRUEAU, Christine, CHAUMEIL, Jean-Claude, et al. Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Health Sciences, 2016.

08- Bourin, M. (2002) 'Les récepteurs nicotiniques', P HARMACOLOGIE, 16, p. 6.

Briggs, C. et al. (1997) 'Functional Characterization of the Novel Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligand GTS-21 In Vitro and In Vivo', (Accessed: 12 June 2022).

09- Brossard, D. et al. (2016) Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Health Sciences.

10- Buisson, B. et al. (1996) 'Human α4β2 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor in HEK 293 Cells: A Patch-Clamp Study', The Journal of Neuroscience,. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-24-07880.1996.

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

11-Benowitz, N. L. (2010). "Nicotine Addiction." New England Journal of Medicine 362(24): 2295-2303

12-Borkar, N. A., B. Roos, et al. (2021). "Nicotinic α7 acetylcholine receptor (α7nAChR) in human airway smooth muscle." Archives of Biochemistry and Biophysics**.**

13- Cascio M (mai 2004). "Structure et fonction du récepteur de la glycine et des récepteurs nicotinicoïdes apparentés ». Le journal de la chimie biologique. doi: 10.1074 / jbc.R300035200 . PMID 15023997.

14- Colquhoun D, Sivilotti LG (juin 2004). "Fonction et structure dans les récepteurs de la glycine et certains de leurs parents". Tendances des neurosciences . **27** (6): 337–44. CiteSeerX 1016. PMID 15165738 .

15-Callahan, P. M., A. V. Terry, et al. (2014). "Effects of the nicotinic α7 receptor partial agonist GTS-21 on NMDA-glutamatergic receptor related deficits in sensorimotor gating and recognition memory in rats." Psychopharmacology.

16-Courties, A., J. Boussier, et al. (2021). "Regulation of the acetylcholine/α7nAChR anti-inflammatory pathway in COVID-19 patients." Scientific Reports 11(1)

17-Damaj, M.I., Meyer, E.M. and Martin, B.R. (2000) 'The antinociceptive effects of alpha7 nicotinic agonists in an acute pain model', Neuropharmacology,. doi:10.1016/s0028-3908(00)00139-8.

18-Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). Principles and practice of pharmaceutical medicine (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell

19- Einav T, Phillips R (avril 2017). "Analyse Monod-Wyman-Changeux des mutants de canal ionique ligand-dépendants" . Le Journal of Physical Chemistry.. PMC 5551692 . PMID 28134524

20-Fu, X. W., J. Lindstrom, et al. (2009). "Nicotine Activates and Up-Regulates Nicotinic Acetylcholine Receptors in Bronchial Epithelial Cells." American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology

21- Fujii, T., M. Mashimo, et al. (2017). "Physiological functions of the cholinergic system in immune cells." J Pharmacol Sci 134(1): 1-21. Hibbs, R. E., G. Sulzenbacher, et al. (2009).

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

"Structural determinants for interaction of partial agonists with acetylcholine binding protein and neuronal α7 nicotinic acetylcholine receptor." The EMBO Journal

22- Garg, B.K. and Loring, R.H. (2019) 'GTS-21 has cell-specific anti-inflammatory effects independent of α7 nicotinic acetylcholine receptors', PLoS ONE,. doi:10.1371/journal.pone.0214942.

23- Gimonet, D. et al. (2003) 'Functional role of nicotinic acetylcholine receptors in apoptosis in HL-60 cell line', European Journal of Pharmacology,. doi:10.1016/j.ejphar.2003.09.050.

24- Giniatullin R, Nistri A, Yakel JL (juillet 2005). "Désensibilisation des récepteurs nicotiniques ACh: façonner la signalisation cholinergique" . Tendances des neurosciences. doi : 10.1016 / j.tins.2005.04.009 . PMID 15979501

25- Itier V, Bertrand D (août 2001). "Récepteurs nicotiniques neuronaux : de la structure protéique à la fonction". doi : 10.1016 / s0014-5793 (01) 02702-8 . PMID 11532443

nicotinicoïdes apparentés ». Le journal de la chimie biologique. doi : 10.1074 / jbc.R300035200 . PMID 15023997.

26- Jonge, W. J., E. P. van der Zanden, et al. (2005). "Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway." Nature Immunology.

27- Joe, Y., H. J. Kim, et al. (2011). "Tristetraprolin mediates anti-inflammatory effects of nicotine in lipopolysaccharide-stimulated macrophages." J Biol Chem

28-Justinova, Z., P. Mascia, et al. (2013). "Reducing cannabinoid abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid." Nature Neuroscience

29- Kitagawa, H. et al. (2003) 'Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Cognitive Function of Multiple Doses of GTS-21 in Healthy, Male Volunteers', Neuropsychopharmacology,. doi: 10.1038/sj.npp.1300028

30- Lu B, Kwan K, Levine YA, Olofsson PS, Yang H, Li J, et al. (Août 2014). "La signalisation de récepteur d'acétylcholine nicotinique α7 inhibe l'activation de l'inflammasome en empêchant la libération d'ADN mitochondrial ». Médecine

31- Lott EL, Jones EB (2020). « Toxicité cholinergique ». StatPearls . Publication de StatPearls. PMID 30969605

32- Mishina M, Takai T, Imoto K, Noda M, Takahashi T, Numa S, et al. (Mai 1986). "Distinction moléculaire entre les formes foetales et adultes du récepteur de l'acétylcholine

33- Maldifassi, M. C., G. Atienza, et al. (2014). "A new IRAK-M-mediated mechanism implicated in the anti-inflammatory effect of nicotine via alpha7 nicotinic receptors in human macrophages." PLoS One 9(9): e108397.

34- Olincy, A. et al. (2006) 'Proof-of-Concept Trial of an α7 Nicotinic Agonist in Schizophrenia', Archives of General Psychiatry, doi:10.1001/archpsyc.63.6.630.

35- Park, J.-E. et al. (2022) 'Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms of GTS-21, an α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, in Neuroinflammation and Parkinson's Disease Mouse Models', International Journal of Molecular Sciences. doi:10.3390/ijms23084420

36- Patel, H., J. McIntire, et al. (2017). "Anti-inflammatory effects of astroglial α7 nicotinic acetylcholine receptors are mediated by inhibition of the NF-κB pathway and activation of the Nrf2 pathway." Journal of Neuroinflammation 14(1).

37-Peña, G., B. Cai, et al. (2010). "Unphosphorylated STAT3 modulates alpha7 nicotinic receptor signaling and cytokine production in sepsis." European Journal of Immunology 40(9): 2580-2589.

38-Ren, C., Y.-l. Tong, et al. (2017). "The Protective Effect of Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Activation on Critical Illness and Its Mechanism." International Journal of Biological Sciences

39-Samson AO, Levitt M (avril 2008). "Mécanisme d'inhibition du récepteur de l'acétylcholine par les alpha-neurotoxines comme révélé par la dynamique en mode normal" . Biochimie . doi : 10.1021 / bi702272j . PMC 2750825 . PMID 18327915

40-Tanaka, S., B. Hammond, et al. (2019). "Neuroimmunomodulation of tissue injury and disease: an expanding view of the inflammatory reflex pathway." Bioelectronic Medicine 5(1). musculaire" . La nature . doi : 10.1038 / 321406a0 . PMID 2423878 .

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

41- Van Haaren, F., K. G. Anderson, et al. (1999). "GTS-21, A Mixed Nicotinic Receptor Agonist/Antagonist, Does Not Affect The Nicotine Cue." Pharmacology Biochemistry and Behavior

42- Weber M, Motin L, Gaul S, Beker F, Fink RH, Adams DJ (janvier 2005). "Les anesthésiques intraveineux inhibent les courants médiés par le récepteur nicotinique d'acétylcholine et les transitoires Ca2 + dans les neurones ganglionnaires intracardiaques de rat». Journal britannique de pharmacologie. doi : 10.1038 / sj.bjp.0705942 . PMC 1575970. PMID 15644873

43-Wessler, I. and C. J. Kirkpatrick (2008). "Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans." Br J Pharmacol.

44-Yang, T., T. Xiao, et al. (2017). "The current agonists and positive allosteric modulators of alpha7 nAChR for CNS indications in clinical trials." Acta Pharm Sin.

Annexe

Vous trouvez ci-dessous la liste de l'ensemble des articles analysés dans cette méta-analyse :

3-[(2,4-Dimethoxy)benzylidene]-anabaseine dihydrochloride protects against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian neurodegeneration through α7 nicotinic acetylcholine receptor stimulation in rats - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23239187/ (Accessed: 13 June 2022).

A nicotinic agonist (GTS-21), eyeblink classical conditioning, and nicotinic receptor binding in rabbit brain - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8062092/ (Accessed: 13 June 2022).

A Selective α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, PNU-282987, Attenuates ILC2s Activation and Alternaria-Induced Airway Inflammation - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33597946/ (Accessed: 13 June 2022).

Activation and desensitization of nicotinic alpha7-type acetylcholine receptors by benzylidene anabaseines and nicotine - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19223664/ (Accessed: 13 June 2022).

Activation and inhibition of native neuronal alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic ACh receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383953/ (Accessed: 13 June 2022).

Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway by GTS-21 attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in mice - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190774/ (Accessed: 13 June 2022).

Activation of α7 nicotinic acetylcholine receptors attenuates monocyte-endothelial adhesion through FUT7 inhibition - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973535/ (Accessed: 13 June 2022).

Activation of α7 nicotinic receptor affects APP processing by regulating secretase activity in SH-EP1-α7 nAChR-hAPP695 cells - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708605/ (Accessed: 13 June 2022).

Activation of α7nAChR Protects Against Gastric Inflammation and Dysmotility in Parkinson's Disease Rats - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34880768/ (Accessed: 13 June 2022).

Activité pro-cognitive chez le rat du 3-furan-2-yl-Np-tolyl-acrylamide, un modulateur allostérique positif du récepteur nicotinique α7 de l'acétylcholine - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276349/ (Accessed: 13 June 2022).

Adams, C.E. et al. (2000) 'Inhibition of nitric oxide synthase prevents alpha 7 nicotinic receptor-mediated restoration of inhibitory auditory gating in rat hippocampus', Brain Research, 877(2), pp. 235–244. doi:10.1016/s0006-8993(00)02677-9.

Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15155135/ (Accessed: 13 June 2022).

Agonistes sélectifs des récepteurs alpha7 et modes d'activation des récepteurs alpha7 - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10771012/ (Accessed: 13 June 2022).

Akella, A. and Deshpande, S.B. (2015) 'Vagal efferent stimulation protects against Mesobuthus tamulus venom-induced acute respiratory distress syndrome in rats', Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology, 108, pp. 189–201. doi:10.1016/j.toxicon.2015.10.013.

ANNEXES

Alpha7 cholinergic-agonist prevents systemic inflammation and improves survival during resuscitation - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602049/ (Accessed: 13 June 2022).

Alpha7 nAChR-mediated activation of MAP kinase pathways in PC12 cells - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20211606/ (Accessed: 13 June 2022).

alpha7 Nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in beta-amyloid infused rats - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16324726/ (Accessed: 13 June 2022).

Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408449/ (Accessed: 13 June 2022).

alpha7 Nicotinic receptor gene delivery into mouse hippocampal neurons leads to functional receptor expression, improved spatial memory-related performance, and tau hyperphosphorylation - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218065/ (Accessed: 13 June 2022).

Al-Sharea, A. et al. (2017) 'Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 stimulation dampens splenic myelopoiesis and inhibits atherogenesis in Apoe-/- mice', Atherosclerosis, 265, pp. 47–53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.010.

Are we finally taming inflammation? - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413799/ (Accessed: 13 June 2022).

Arendash, G.W. et al. (1995) 'Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of the nicotinic receptor agonist GTS-21', Brain Research, 674(2), pp. 252–259. doi:10.1016/0006-8993(94)01449-r.

[Availability of 2VO rats as a model for chronic cerebrovascular disease] - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10205783/ (Accessed: 13 June 2022).

Azuma, R. et al. (2001) 'First-pass of GTS-21 on canine gut wall and liver determined by portal-systemic concentration difference', European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 14(2), pp. 159–165. doi:10.1016/s0928-0987(01)00166-x.

Azuma, R. et al. (2002) 'Comparative analysis of in vitro and in vivo pharmacokinetic parameters related to individual variability of GTS-21 in canine', Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 17(1), pp. 75–82. doi:10.2133/dmpk.17.75.

Azuma, R., Minami, Y. and Satoh, T. (1996) 'Simultaneous determination of GTS-21 and its metabolite in rat plasma by high-performance liquid chromatography using solid-phase extraction', Journal of Chromatography. B, Biomedical Applications, 686(2), pp. 229–234. doi:10.1016/s0378-4347(96)00233-2.

Beinat, C. et al. (2015) 'The therapeutic potential of α7 nicotinic acetylcholine receptor (α7 nAChR) agonists for the treatment of the cognitive deficits associated with schizophrenia', CNS drugs, 29(7), pp. 529–542. doi:10.1007/s40263-015-0260-0.

Briggs, C.A. et al. (1997) 'Functional characterization of the novel neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21 in vitro and in vivo', Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 57(1–2), pp. 231–241. doi:10.1016/s0091-3057(96)00354-1.

Briggs, C.A., McKenna, D.G. and Piattoni-Kaplan, M. (1995) 'Human alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor responses to novel ligands', Neuropharmacology, 34(6), pp. 583–590. doi:10.1016/0028-3908(95)00028-5.

Buccafusco, J.J. and Terry, A.V. (2009) 'A reversible model of the cognitive impairment associated with schizophrenia in monkeys: potential therapeutic effects of two nicotinic acetylcholine receptor agonists', Biochemical Pharmacology, 78(7), pp. 852–862. doi:10.1016/j.bcp.2009.06.102.

ANNEXES

Callahan, P.M., Terry, A.V. and Tehim, A. (2014) 'Effects of the nicotinic α7 receptor partial agonist GTS-21 on NMDA-glutamatergic receptor related deficits in sensorimotor gating and recognition memory in rats', Psychopharmacology, 231(18), pp. 3695–3706. doi:10.1007/s00213-014-3509-2.

Cannon, C.E. et al. (2013) 'The nicotinic α7 receptor agonist GTS-21 improves cognitive performance in ketamine impaired rhesus monkeys', Neuropharmacology, 64, pp. 191–196. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.05.003.

Chatterjee, P.K. et al. (2012) 'Nicotinic acetylcholine receptor agonists attenuate septic acute kidney injury in mice by suppressing inflammation and proteasome activity', PloS One, 7(5), p. e35361. doi:10.1371/journal.pone.0035361.

Chen, Lei et al. (2010) 'DMXB (GTS-21) ameliorates the cognitive deficits in beta amyloid(25-35(-)) injected mice through preventing the dysfunction of alpha7 nicotinic receptor', Journal of Neuroscience Research, 88(8), pp. 1784–1794. doi:10.1002/jnr.22345.

Cholinergic agonists attenuate renal ischemia-reperfusion injury in rats - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18401335/ (Accessed: 13 June 2022).

Cholinergic channel activators: novel opportunities for the treatment of CNS disorders - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7480004/ (Accessed: 13 June 2022).

Comparative pharmacology of rat and human alpha7 nAChR conducted with net charge analysis - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183330/ (Accessed: 13 June 2022).

Conception d'un médicament contre la maladie d'Alzheimer basée sur une toxine d'invertébré (anabaséine) qui est un puissant agoniste des récepteurs nicotiniques - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9783447/ (Accessed: 13 June 2022).

Continuous administration of a selective alpha7 nicotinic partial agonist, DMXBA, improves sensory inhibition without causing tachyphylaxis or receptor upregulation in DBA/2 mice - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599427/ (Accessed: 13 June 2022).

Damaj, M.I., Meyer, E.M. and Martin, B.R. (2000) 'The antinociceptive effects of alpha7 nicotinic agonists in an acute pain model', Neuropharmacology, 39(13), pp. 2785–2791. doi:10.1016/s0028-3908(00)00139-8.

Dineley, K.T. et al. (2002) 'beta -Amyloid peptide activates alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors expressed in Xenopus oocytes', The Journal of Biological Chemistry, 277(28), pp. 25056–25061. doi:10.1074/jbc.M200066200.

DMXB, an alpha7 nicotinic agonist, normalizes auditory gating in isolation-reared rats - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759805/ (Accessed: 13 June 2022).

Dobelis, P. et al. (2003) 'GABAergic systems modulate nicotinic receptor-mediated seizures in mice', The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 306(3), pp. 1159–1166. doi:10.1124/jpet.103.053066.

Données sur les paramètres microcirculatoires des rats traités au GTS-21 évalués par microscopie intravitale - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022002/ (Accessed: 13 June 2022).

Douaoui, S. et al. (2020) 'GTS-21, an α7nAChR agonist, suppressed the production of key inflammatory mediators by PBMCs that are elevated in COPD patients and associated with impaired lung function', Immunobiology, 225(3), p. 151950. doi:10.1016/j.imbio.2020.151950.

Effect of splenectomy on attenuation of LPS-induced AKI through GTS-21-induced cholinergic anti-inflammatory pathway - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105861/ (Accessed: 13 June 2022).

ANNEXES

Effects at a distance in alpha 7 nAChR selective agonists: benzylidene substitutions that regulate potency and efficacy - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15081799/ (Accessed: 13 June 2022).

Effects of a nicotinic agonist on the Brief Psychiatric Rating Scale five-factor subscale model in schizophrenia - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050790/ (Accessed: 13 June 2022).

Effects of an alpha 7-nicotinic agonist on default network activity in schizophrenia - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728875/ (Accessed: 13 June 2022).

Effects of the α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 on the innate immune response in humans - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21368716/ (Accessed: 13 June 2022).

Effets des agonistes des récepteurs de l'acétylcholine alpha 4/bêta 2 et alpha 7-nicotine sur l'inhibition prépulsée de la réponse de sursaut acoustique chez le rat et la souris - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11862357/ (Accessed: 13 June 2022).

Engler, H. et al. (2018) 'Stress burden and neuroendocrine regulation of cytokine production in patients with ulcerative colitis in remission', Psychoneuroendocrinology, 98, pp. 101–107. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.009.

Feuerbach, D. et al. (2005) 'Coupling of human nicotinic acetylcholine receptors alpha 7 to calcium channels in GH3 cells', Neuropharmacology, 48(2), pp. 215–227. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.10.003.

de Fiebre, N.C. and de Fiebre, C.M. (2003) 'Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated protection against ethanol-induced neurotoxicity', Alcohol (Fayetteville, N.Y.), 31(3), pp. 149–153. doi:10.1016/j.alcohol.2003.08.006.

Freedman, R. et al. (2008) 'Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia', The American Journal of Psychiatry, 165(8), pp. 1040–1047. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07071135.

Freedman, R. (2014) 'α7-nicotinic acetylcholine receptor agonists for cognitive enhancement in schizophrenia', Annual Review of Medicine, 65, pp. 245–261. doi:10.1146/annurev-med-092112-142937.

Functional characterization and high-throughput screening of positive allosteric modulators of α7 nicotinic acetylcholine receptors in IMR-32 neuroblastoma cells - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309712/ (Accessed: 13 June 2022).

Functional magnetic resonance imaging of effects of a nicotinic agonist in schizophrenia - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956085/ (Accessed: 13 June 2022).

Gaidhani, N., Kem, W.R. and Uteshev, V.V. (2021) 'Spleen is not required for therapeutic effects of 4OH-GTS-21, a selective α7 nAChR agonist, in the sub-acute phase of ischemic stroke in rats', Brain Research, 1751, p. 147196. doi:10.1016/j.brainres.2020.147196.

Gao, Y. et al. (2017) 'GTS-21 attenuates LPS-induced renal injury via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice', American Journal of Translational Research, 9(10), pp. 4673–4681.

Gao, Z.-W. et al. (2021) 'Vagal-α7nAChR signaling is required for lung anti-inflammatory responses and arginase 1 expression during an influenza infection', Acta Pharmacologica Sinica, 42(10), pp. 1642–1652. doi:10.1038/s41401-020-00579-z.

Garg, B.K. and Loring, R.H. (2019) 'GTS-21 has cell-specific anti-inflammatory effects independent of α7 nicotinic acetylcholine receptors', PloS One, 14(4), p. e0214942. doi:10.1371/journal.pone.0214942.

Gauthier, A.G. et al. (2021) 'From nicotine to the cholinergic anti-inflammatory reflex - Can nicotine alleviate the dysregulated inflammation in COVID-19?', Journal of Immunotoxicology, 18(1), pp. 23–29.

doi:10.1080/1547691X.2021.1875085.

Genetic and pharmacological strategies identify a behavioral function of neuronal nicotinic receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942032/ (Accessed: 13 June 2022).

Giebelen, I.A.J. et al. (2007a) 'Local stimulation of alpha7 cholinergic receptors inhibits LPS-induced TNF-alpha release in the mouse lung', Shock (Augusta, Ga.), 28(6), pp. 700–703. doi:10.1097/shk.0b013e318054dd89.

Giebelen, I.A.J. et al. (2007b) 'Stimulation of alpha 7 cholinergic receptors inhibits lipopolysaccharide-induced neutrophil recruitment by a tumor necrosis factor alpha-independent mechanism', Shock (Augusta, Ga.), 27(4), pp. 443–447. doi:10.1097/01.shk.0000245016.78493.bb.

Gimonet, D. et al. (2003) 'Functional role of nicotinic acetylcholine receptors in apoptosis in HL-60 cell line', European Journal of Pharmacology, 482(1–3), pp. 25–29. doi:10.1016/j.ejphar.2003.09.050.

Goto, D. et al. (2022) 'Nicotinic acetylcholine receptor agonist reduces acute lung injury after renal ischemia-reperfusion injury by acting on splenic macrophages in mice', American Journal of Physiology. Renal Physiology, 322(5), pp. F540–F552. doi:10.1152/ajprenal.00334.2021.

Grønlien, J.H. et al. (2007) 'Distinct profiles of alpha7 nAChR positive allosteric modulation revealed by structurally diverse chemotypes', Molecular Pharmacology, 72(3), pp. 715–724. doi:10.1124/mol.107.035410.

GTS-21, un agoniste/antagoniste mixte des récepteurs nicotiniques, n'affecte pas le signal nicotinique - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10515327/ (Accessed: 13 June 2022).

Hajós, M. et al. (2005) 'The selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats', The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 312(3), pp. 1213–1222. doi:10.1124/jpet.104.076968.

Hashimoto, K. (2015) 'Targeting of α7 Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Treatment of Schizophrenia and the Use of Auditory Sensory Gating as a Translational Biomarker', Current Pharmaceutical Design, 21(26), pp. 3797–3806. doi:10.2174/1381612821666150605111345.

Hibbs, R.E. et al. (2009) 'Structural determinants for interaction of partial agonists with acetylcholine binding protein and neuronal alpha7 nicotinic acetylcholine receptor', The EMBO journal, 28(19), pp. 3040–3051. doi:10.1038/emboj.2009.227.

Hilderman, M. et al. (2015) 'Cholinergic anti-inflammatory pathway activity in dialysis patients: a role for neuroimmunomodulation?', Clinical Kidney Journal, 8(5), pp. 599–605. doi:10.1093/ckj/sfv074.

Hilderman, M. et al. (2019) 'The cholinergic anti-inflammatory pathway in resistant hypertension treated with renal denervation', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 25(1), p. 39. doi:10.1186/s10020-019-0097-y.

Hippocampal α7 nicotinic ACh receptors contribute to modulation of depression-like behaviour in C57BL/6J mice - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264149/ (Accessed: 13 June 2022).

Horenstein, N.A. et al. (2007) 'Reversal of agonist selectivity by mutations of conserved amino acids in the binding site of nicotinic acetylcholine receptors', The Journal of Biological Chemistry, 282(8), pp. 5899–5909. doi:10.1074/jbc.M609202200.

Hu, J.-N. et al. (2022) 'The α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist GTS-21 Improves Bacterial Clearance via Regulation of Monocyte Recruitment and Activity in Polymicrobial Septic Peritonitis', Frontiers in Immunology, 13, p. 839290. doi:10.3389/fimmu.2022.839290.

Hu, Y. et al. (2014) 'Attenuation of Collagen-Induced Arthritis in rat by nicotinic alpha7 receptor partial agonist

GTS-21', BioMed Research International, 2014, p. 325875. doi:10.1155/2014/325875.

Human brain imaging of α7 nAChR with [(18)F]ASEM: a new PET radiotracer for neuropsychiatry and determination of drug occupancy - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145965/ (Accessed: 13 June 2022).

Influenza virus infection aggravates stroke outcome - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293018/ (Accessed: 13 June 2022).

Interaction of benzylidene-anabaseine analogues with agonist and allosteric sites on muscle nicotinic acetylcholine receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338581/ (Accessed: 13 June 2022).

Isaacson, M.D. et al. (2013) 'Point-to-point ligand-receptor interactions across the subunit interface modulate the induction and stabilization of conformational states of alpha7 nAChR by benzylidene anabaseines', Biochemical Pharmacology, 85(6), pp. 817–828. doi:10.1016/j.bcp.2013.01.010.

Jones, K.M. et al. (2014) 'Effect of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonists on attentional set-shifting impairment in rats', Psychopharmacology, 231(4), pp. 673–683. doi:10.1007/s00213-013-3275-6.

Kageyama-Yahara, N. et al. (2008) 'IgE-induced degranulation of mucosal mast cells is negatively regulated via nicotinic acetylcholine receptors', Biochemical and Biophysical Research Communications, 377(1), pp. 321–325. doi:10.1016/j.bbrc.2008.10.004.

Kawamata, H. and Tojo, K. (2002) 'Prediction of plasma concentration of GTS-21 in hairless rats following monolithic transdermal delivery', Biological & Pharmaceutical Bulletin, 25(3), pp. 342–345. doi:10.1248/bpb.25.342.

Kem, W.R. et al. (2004) 'Hydroxy metabolites of the Alzheimer's drug candidate 3-[(2,4-dimethoxy)benzylidene]-anabaseine dihydrochloride (GTS-21): their molecular properties, interactions with brain nicotinic receptors, and brain penetration', Molecular Pharmacology, 65(1), pp. 56–67. doi:10.1124/mol.65.1.56.

Kem, W.R. et al. (2018) 'Pharmacokinetic Limitations on Effects of an Alpha7-Nicotinic Receptor Agonist in Schizophrenia: Randomized Trial with an Extended-Release Formulation', Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 43(3), pp. 583–589. doi:10.1038/npp.2017.182.

Khan, M.A.S. et al. (2012) 'Lipopolysaccharide upregulates α7 acetylcholine receptors: stimulation with GTS-21 mitigates growth arrest of macrophages and improves survival in burned mice', Shock (Augusta, Ga.), 38(2), pp. 213–219. doi:10.1097/SHK.0b013e31825d628c.

Kihara, T. et al. (1997) 'Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity', Annals of Neurology, 42(2), pp. 159–163. doi:10.1002/ana.410420205.

Kihara, T., Shimohama, S. and Akaike, A. (1999) 'Effects of nicotinic receptor agonists on beta-amyloid beta-sheet formation', Japanese Journal of Pharmacology, 79(3), pp. 393–396. doi:10.1254/jjp.79.393.

Kim, S.W. et al. (2007) 'Synthesis and positron emission tomography studies of C-11-labeled isotopomers and metabolites of GTS-21, a partial alpha7 nicotinic cholinergic agonist drug', Nuclear Medicine and Biology, 34(5), pp. 541–551. doi:10.1016/j.nucmedbio.2007.04.005.

Kitagawa, H. et al. (2003) 'Safety, pharmacokinetics, and effects on cognitive function of multiple doses of GTS-21 in healthy, male volunteers', Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 28(3), pp. 542–551. doi:10.1038/sj.npp.1300028.

Kolodziej, M.A. et al. (2021) 'Antiproliferative effect of GTS-21 in glioblastoma cells', Oncology Letters, 22(5),

p. 759. doi:10.3892/ol.2021.13020.

Kombo, D.C. et al. (2012) 'Discovery of novel α7 nicotinic acetylcholine receptor ligands via pharmacophoric and docking studies of benzylidene anabaseine analogs', Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(2), pp. 1179–1186. doi:10.1016/j.bmcl.2011.11.090.

Kong, F.-J. et al. (2015) 'Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 mitigates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats', The Journal of Surgical Research, 194(1), pp. 255–261. doi:10.1016/j.jss.2014.09.043.

Kong, W. et al. (2018) 'GTS-21 Protected Against LPS-Induced Sepsis Myocardial Injury in Mice Through α7nAChR', Inflammation, 41(3), pp. 1073–1083. doi:10.1007/s10753-018-0759-x.

Kox, M. et al. (2009) 'GTS-21 inhibits pro-inflammatory cytokine release independent of the Toll-like receptor stimulated via a transcriptional mechanism involving JAK2 activation', Biochemical Pharmacology, 78(7), pp. 863–872. doi:10.1016/j.bcp.2009.06.096.

Kox, M. et al. (2011) 'α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator-induced tumour necrosis factor-α production and lung injury', British Journal of Anaesthesia, 107(4), pp. 559–566. doi:10.1093/bja/aer202.

La 3-[2,4-diméthoxybenzylidène]anabaseine (DMXB) active sélectivement les récepteurs alpha7 du rat et améliore les comportements liés à la mémoire d'une manière sensible à la mécamylamine - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9369300/ (Accessed: 13 June 2022).

La réponse antinociceptive aux agonistes nicotiniques dans un modèle murin de douleur postopératoire - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18713928/ (Accessed: 13 June 2022).

La voie anti-inflammatoire cholinergique atténue les lésions pulmonaires aiguës - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600316/ (Accessed: 13 June 2022).

L'agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine α7 GTS-21 améliore la clairance bactérienne chez la souris en restaurant la fonction macrophage compromise par l'hyperoxie - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126860/ (Accessed: 13 June 2022).

L'arrêt cardiorespiratoire et la réanimation perturbent les processus anti-inflammatoires cholinergiques : un rôle pour les récepteurs nicotiniques α7 cholinergiques - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21368056/ (Accessed: 13 June 2022).

Le potentiel anti-inflammatoire des agonistes cholinergiques sélectifs - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677557/ (Accessed: 13 June 2022).

Les agonistes cholinergiques régulent la signalisation JAK2/STAT3 pour supprimer l'activation des cellules endothéliales - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19741199/ (Accessed: 13 June 2022).

Les analogues benzylidènes de l'anabaseine présentent des propriétés agonistes et antagonistes partielles au niveau du récepteur 5-hydroxytryptamine (3A) de la souris - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11714901/ (Accessed: 13 June 2022).

Lewis, A.S. et al. (2015) 'Modulation of aggressive behavior in mice by nicotinic receptor subtypes', Biochemical Pharmacology, 97(4), pp. 488–497. doi:10.1016/j.bcp.2015.07.019.

Lewis, A.S. et al. (2018) 'Bidirectional Regulation of Aggression in Mice by Hippocampal Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptors', Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 43(6), pp. 1267–1275. doi:10.1038/npp.2017.276.

ANNEXES

Li, H. et al. (2020) '[Cholinergic anti-inflammatory pathway plays negative regulatory role in early inflammatory and immune responses in septic rats]', Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University, 40(5), pp. 647–653. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2020.05.06.

Li, H.B. et al. (2020) 'Exploring the Mechanism on the Medullary Visceral Zone Inhibiting the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway Induced by Sepsis', Mediators of Inflammation, 2020, p. 1320278. doi:10.1155/2020/1320278.

Li, Y., King, M.A., et al. (1999) 'Alpha7 nicotinic receptor mediated protection against ethanol-induced cytotoxicity in PC12 cells', Brain Research, 816(1), pp. 225–228. doi:10.1016/s0006-8993(98)01153-6.

Li, Y., Papke, R.L., et al. (1999) 'Characterization of the neuroprotective and toxic effects of alpha7 nicotinic receptor activation in PC12 cells', Brain Research, 830(2), pp. 218–225. doi:10.1016/s0006-8993(99)01372-4.

Li, Y. et al. (2002) 'Alpha7 nicotinic receptor activation inhibits ethanol-induced mitochondrial dysfunction, cytochrome c release and neurotoxicity in primary rat hippocampal neuronal cultures', Journal of Neurochemistry, 81(4), pp. 853–858. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.00891.x.

Liu, D. et al. (2018) 'The effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway on collagen-induced arthritis involves the modulation of dendritic cell differentiation', Arthritis Research & Therapy, 20(1), p. 263. doi:10.1186/s13075-018-1759-9.

López-Hernández, G.Y. et al. (2009) 'Positive modulation of alpha7 nAChR responses in rat hippocampal interneurons to full agonists and the alpha7-selective partial agonists, 4OH-GTS-21 and S 24795', Neuropharmacology, 56(4), pp. 821–830. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.01.011.

Loram, L.C. et al. (2010) 'Intrathecal injection of an alpha seven nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates gp120-induced mechanical allodynia and spinal pro-inflammatory cytokine profiles in rats', Brain, Behavior, and Immunity, 24(6), pp. 959–967. doi:10.1016/j.bbi.2010.03.008.

Malysz, J. et al. (2009) 'Evaluation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonists and positive allosteric modulators using the parallel oocyte electrophysiology test station', Assay and Drug Development Technologies, 7(4), pp. 374–390. doi:10.1089/adt.2009.0194.

Martin, L.F., Kem, W.R. and Freedman, R. (2004) 'Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia', Psychopharmacology, 174(1), pp. 54–64. doi:10.1007/s00213-003-1750-1.

Mashimo, M., Fujii, T., et al. (2020) 'Minireview: Divergent roles of α7 nicotinic acetylcholine receptors expressed on antigen-presenting cells and CD4+ T cells in the regulation of T cell differentiation', International Immunopharmacology, 82, p. 106306. doi:10.1016/j.intimp.2020.106306.

Mashimo, M., Takeshima, S., et al. (2020) 'α7 nAChRs expressed on antigen presenting cells are insensitive to the conventional antagonists α-bungarotoxin and methyllycaconitine', International Immunopharmacology, 81, p. 106276. doi:10.1016/j.intimp.2020.106276.

Mei, Z. et al. (2018) 'α7-nAchR agonist GTS-21 reduces radiation-induced lung injury', Oncology Reports, 40(4), pp. 2287–2297. doi:10.3892/or.2018.6616.

Meng, Q. et al. (2022) 'The alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 engages the glucagon-like peptide-1 incretin hormone axis to lower levels of blood glucose in db/db mice', Diabetes, Obesity & Metabolism, 24(7), pp. 1255–1266. doi:10.1111/dom.14693.

Métabolisme et disposition du GTS-21, un nouveau médicament pour la maladie d'Alzheimer - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456692/ (Accessed: 13 June 2022).

Meyer, E.M. et al. (1998) 'Analysis of 3-(4-hydroxy, 2-Methoxybenzylidene)anabaseine selectivity and activity at human and rat alpha-7 nicotinic receptors', The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,

287(3), pp. 918–925.

Modeling binding modes of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with ligands: the roles of Gln117 and other residues of the receptor in agonist binding - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18826295/ (Accessed: 13 June 2022).

Monocytes primed with GTS-21/α7 nAChR (nicotinic acetylcholine receptor) agonist develop anti-inflammatory memory - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082382/ (Accessed: 13 June 2022).

Morales, J.Y. et al. (2021) 'Systemic Administration of α7-Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands Does Not Improve Renal Injury or Behavior in Mice With Advanced Systemic Lupus Erythematosus', Frontiers in Medicine, 8, p. 642960. doi:10.3389/fmed.2021.642960.

Moriguchi, S. et al. (2020) 'Nicotine Rescues Depressive-like Behaviors via α7-type Nicotinic Acetylcholine Receptor Activation in CaMKIV Null Mice', Molecular Neurobiology, 57(12), pp. 4929–4940. doi:10.1007/s12035-020-02077-z.

Multiple calcium channels and kinases mediate alpha7 nicotinic receptor neuroprotection in PC12 cells - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15969741/ (Accessed: 13 June 2022).

Multiple pharmacophores for the selective activation of nicotinic alpha7-type acetylcholine receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18768388/ (Accessed: 13 June 2022).

Mutation gain de fonction du récepteur nicotinique alpha7 : pharmacologie distincte du variant humain alpha7V274T - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10082212/ (Accessed: 13 June 2022).

Nanri, M. et al. (1997) 'GTS-21, a nicotinic agonist, protects against neocortical neuronal cell loss induced by the nucleus basalis magnocellularis lesion in rats', Japanese Journal of Pharmacology, 74(3), pp. 285–289. doi:10.1254/jjp.74.285.

Nanri, M., Kasahara, N., et al. (1998) 'A comparative study on the effects of nicotine and GTS-21, a new nicotinic agonist, on the locomotor activity and brain monoamine level', Japanese Journal of Pharmacology, 78(3), pp. 385–389. doi:10.1254/jjp.78.385.

Nanri, M., Miyake, H., et al. (1998) 'GTS-21, a nicotinic agonist, attenuates multiple infarctions and cognitive deficit caused by permanent occlusion of bilateral common carotid arteries in rats', Japanese Journal of Pharmacology, 78(4), pp. 463–469. doi:10.1254/jjp.78.463.

Nanri, M., Yamamoto, J., et al. (1998) 'Protective effect of GTS-21, a novel nicotinic receptor agonist, on delayed neuronal death induced by ischemia in gerbils', Japanese Journal of Pharmacology, 76(1), pp. 23–29. doi:10.1254/jjp.76.23.

Nicotinic agonists competitively antagonize serotonin at mouse 5-HT3 receptors expressed in Xenopus oocytes - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655604/ (Accessed: 13 June 2022).

Nicotinic mechanisms in the treatment of psychotic disorders: a focus on the α7 nicotinic receptor - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027417/ (Accessed: 13 June 2022).

Nikolov, R. (1998) 'Alzheimer's disease therapy - an update', Drug News & Perspectives, 11(4), pp. 248–255.

Nullens, S. et al. (2016) 'EFFECT OF GTS-21, AN ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONIST, ON CLP-INDUCED INFLAMMATORY, GASTROINTESTINAL MOTILITY, AND COLONIC PERMEABILITY CHANGES IN MICE', Shock (Augusta, Ga.), 45(4), pp. 450–459. doi:10.1097/SHK.0000000000000519.

ANNEXES

Papke, R.L. (2002) 'Enhanced inhibition of a mutant neuronal nicotinic acetylcholine receptor by agonists: protection of function by (E)-N-methyl-4-(3-pyridinyl)-3-butene-1-amine (TC-2403)', The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 301(2), pp. 765–773. doi:10.1124/jpet.301.2.765.

Papke, R.L., Schiff, H.C., et al. (2005) 'Molecular dissection of tropisetron, an alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-selective partial agonist', Neuroscience Letters, 378(3), pp. 140–144. doi:10.1016/j.neulet.2004.12.025.

Papke, R.L., McCormack, T.J., et al. (2005) 'Rhesus monkey alpha7 nicotinic acetylcholine receptors: comparisons to human alpha7 receptors expressed in Xenopus oocytes', European Journal of Pharmacology, 524(1–3), pp. 11–18. doi:10.1016/j.ejphar.2005.08.043.

Park, J.-E. et al. (2022) 'Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms of GTS-21, an α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, in Neuroinflammation and Parkinson's Disease Mouse Models', International Journal of Molecular Sciences, 23(8), p. 4420. doi:10.3390/ijms23084420.

Pharmacocinétique et excrétion urinaire du DMXBA (GTS-21), un composé améliorant la cognition - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9569996/ (Accessed: 13 June 2022).

Pharmacological characterization of nicotinic receptor-mediated acetylcholine release in rat brain--an in vivo microdialysis study - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9687001/ (Accessed: 13 June 2022).

Pitsikas, N. (2020) 'The nicotinic α7 receptor agonist GTS-21 but not the nicotinic α4β2 receptor agonist ABT-418 attenuate the disrupting effects of anesthetic ketamine on recognition memory in rats', Behavioural Brain Research, 393, p. 112778. doi:10.1016/j.bbr.2020.112778.

Possible drug candidates for Alzheimer's disease deduced from studying their binding interactions with alpha7 nicotinic acetylcholine receptor - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442215/ (Accessed: 13 June 2022).

Potasiewicz, A. et al. (2017) '3-Furan-2-yl-N-p-tolyl-acrylamide, a positive allosteric modulator of the α7 nicotinic receptor, reverses schizophrenia-like cognitive and social deficits in rats', Neuropharmacology, 113(Pt A), pp. 188–197. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.10.002.

Presynaptic modulation of synaptic transmission by pregnenolone sulfate as studied by optical recordings - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972828/ (Accessed: 13 June 2022).

Prevention of Burn-Induced Inflammatory Responses and Muscle Wasting by GTS-21, a Specific Agonist for α7 Nicotinic Acetylcholine Receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529131/ (Accessed: 13 June 2022).

Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754836/ (Accessed: 13 June 2022).

Pruekprasert, N. et al. (2021) 'α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists Regulate Inflammation and Growth Hormone Resistance in Sepsis', Shock (Augusta, Ga.), 56(6), pp. 1057–1065. doi:10.1097/SHK.0000000000001792.

Qi, X.-L. et al. (2007) 'The consequences of reducing expression of the alpha7 nicotinic receptor by RNA interference and of stimulating its activity with an alpha7 agonist in SH-SY5Y cells indicate that this receptor plays a neuroprotective role in connection with the pathogenesis of Alzheimer's disease', Neurochemistry International, 51(6–7), pp. 377–383. doi:10.1016/j.neuint.2007.04.002.

Qi, X.-L. and Guan, Z.-Z. (2008) '[Neuroprotective effects of alpha7 neuronal acetylcholine receptor and its roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease]', Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese Journal of Pathology, 37(1), pp. 51–55.

ANNEXES

Récepteur neuronal alpha4beta2 de l'acétylcholine nicotinique humain dans les cellules HEK 293 : une étude patch-clamp - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8987816/ (Accessed: 13 June 2022).

Relation entre les sous-types de récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine définis par la composition des sous-unités et la fonction du canal - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12527802/ (Accessed: 13 June 2022).

Ren, K. et al. (2007) 'The alpha7 nicotinic receptor agonist 4OH-GTS-21 protects axotomized septohippocampal cholinergic neurons in wild type but not amyloid-overexpressing transgenic mice', Neuroscience, 148(1), pp. 230–237. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.05.013.

Rôle de la voie anti-inflammatoire cholinergique dans la protection des lésions pulmonaires aiguës induites par le sepsis par la régulation des cellules dendritiques conventionnelles - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125962/ (Accessed: 13 June 2022).

Rôles distincts des α7 nAChR dans les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T CD4 + dans la régulation de la différenciation des lymphocytes T - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31214160/ (Accessed: 13 June 2022).

Schaller, S.J. et al. (2018) 'GTS-21 attenuates loss of body mass, muscle mass, and function in rats having systemic inflammation with and without disuse atrophy', Pflugers Archiv: European Journal of Physiology, 470(11), pp. 1647–1657. doi:10.1007/s00424-018-2180-6.

Schmidt, K. et al. (2018) 'GTS-21 reduces microvascular permeability during experimental endotoxemia', Microvascular Research, 115, pp. 75–82. doi:10.1016/j.mvr.2017.08.002.

Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334244/ (Accessed: 13 June 2022).

Shi, C. et al. (2013) 'Partial activation of α7 nicotinic acetylcholine receptors: insights from molecular dynamics simulations', Journal of Molecular Modeling, 19(2), pp. 871–878. doi:10.1007/s00894-012-1618-6.

Shi, X. et al. (2017) '[α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuated the lipopolysaccharide-induced inflammatory response via inhibiting the activation of nuclear factor-KB]', Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 29(4), pp. 300–305. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.003.

Shimohama, S. et al. (1998) 'Nicotinic alpha 7 receptors protect against glutamate neurotoxicity and neuronal ischemic damage', Brain Research, 779(1–2), pp. 359–363. doi:10.1016/s0006-8993(97)00194-7.

Simosky, J.K. et al. (2001) 'Intragastric DMXB-A, an alpha7 nicotinic agonist, improves deficient sensory inhibition in DBA/2 mice', Biological Psychiatry, 50(7), pp. 493–500. doi:10.1016/s0006-3223(01)01093-9.

Simosky, J.K., Stevens, K.E. and Freedman, R. (2002) 'Nicotinic agonists and psychosis', Current drug targets. CNS and neurological disorders, 1(2), pp. 149–162. doi:10.2174/1568007024606168.

Singh, R. et al. (2008) 'Clinical status of anti-cancer agents derived from marine sources', Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 8(6), pp. 603–617.

Sitapara, R.A. et al. (2014) 'The α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves bacterial clearance in mice by restoring hyperoxia-compromised macrophage function', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 20, pp. 238–247. doi:10.2119/molmed.2013.00086.

Sitapara, R.A., Antoine, D.J., et al. (2020a) 'Expression of Concern to: The α7 nicotine acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves bacterial clearance in mice by restoring hyperoxia-compromised macrophage function', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 26(1), p. 16. doi:10.1186/s10020-020-0143-9.

ANNEXES

Sitapara, R.A., Antoine, D.J., et al. (2020b) 'Retraction Note: The α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves bacterial clearance in mice by restoring hyperoxia-compromised macrophage function', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 26(1), p. 132. doi:10.1186/s10020-020-00265-0.

Sitapara, R.A., Gauthier, A.G., et al. (2020) 'The α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist, GTS-21, attenuates hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by alleviating the accumulation of HMGB1 in the airways and the circulation', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 26(1), p. 63. doi:10.1186/s10020-020-00177-z.

Sitapara, R.A. et al. (2021) 'Correction to: GTS-21, an α7nAChR agonist, increases pulmonary bacterial clearance in mice by restoring hyperoxia-compromised macrophage function', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 27(1), p. 93. doi:10.1186/s10020-021-00357-5.

Slavov, S.H. et al. (2010) 'A computational study of the binding of 3-(arylidene) anabaseines to two major brain nicotinic acetylcholine receptors and to the acetylcholine binding protein', European Journal of Medicinal Chemistry, 45(6), pp. 2433–2446. doi:10.1016/j.ejmech.2010.02.027.

Stevens, K.E. et al. (1998) 'Selective alpha7-nicotinic agonists normalize inhibition of auditory response in DBA mice', Psychopharmacology, 136(4), pp. 320–327. doi:10.1007/s002130050573.

Stimulation of nAchRα7 Receptor Inhibits TNF Synthesis and Secretion in Response to LPS Treatment of Mast Cells by Targeting ERK1/2 and TACE Activation - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822039/ (Accessed: 13 June 2022).

Stokes, C. et al. (2004) 'The structural basis for GTS-21 selectivity between human and rat nicotinic alpha7 receptors', Molecular Pharmacology, 66(1), pp. 14–24. doi:10.1124/mol.66.1.14.

Summers, K.L., Kem, W.R. and Giacobini, E. (1997) 'Nicotinic agonist modulation of neurotransmitter levels in the rat frontoparietal cortex', Japanese Journal of Pharmacology, 74(2), pp. 139–146. doi:10.1254/jjp.74.139.

Sun, P. et al. (2018) 'Improved Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in Rats Treated With Vagus Nerve Stimulation and Its Potential Mechanism', Shock (Augusta, Ga.), 49(6), pp. 698–703. doi:10.1097/SHK.0000000000000962.

Tabassum, N. et al. (2017) 'Exploring the binding energy profiles of full agonists, partial agonists, and antagonists of the α7 nicotinic acetylcholine receptor', Journal of Molecular Modeling, 23(9), p. 251. doi:10.1007/s00894-017-3419-4.

Takata, K. et al. (2018) 'Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-specific agonist DMXBA (GTS-21) attenuates Aβ accumulation through suppression of neuronal γ-secretase activity and promotion of microglial amyloid-β phagocytosis and ameliorates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease', Neurobiology of Aging, 62, pp. 197–209. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.021.

Taly, A. et al. (2011) 'Discrimination of agonists versus antagonists of nicotinic ligands based on docking onto AChBP structures', Journal of Molecular Graphics & Modelling, 30, pp. 100–109. doi:10.1016/j.jmgm.2011.06.008.

The brain alpha7 nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXBA (GTS-21) - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942043/ (Accessed: 13 June 2022).

The Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Attenuates the Development of Atherosclerosis in Apoe -/- Mice through Modulating Macrophage Functions - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572339/ (Accessed: 13 June 2022).

The DBA/2J strain and prepulse inhibition of startle: a model system to test antipsychotics? - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549230/ (Accessed: 13 June 2022).

ANNEXES

The nicotinic acetylcholine receptors of zebrafish and an evaluation of pharmacological tools used for their study - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580045/ (Accessed: 13 June 2022).

The selective alpha7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593403/ (Accessed: 13 June 2022).

The therapeutic promise of positive allosteric modulation of nicotinic receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530419/ (Accessed: 13 June 2022).

Therapeutic efficacy of α7 ligands after acute ischaemic stroke is linked to conductive states of α7 nicotinic ACh receptors - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33496352/ (Accessed: 13 June 2022).

Thinschmidt, J.S. et al. (2005) 'Septal innervation regulates the function of alpha7 nicotinic receptors in CA1 hippocampal interneurons', Experimental Neurology, 195(2), pp. 342–352. doi:10.1016/j.expneurol.2005.05.006.

Thinschmidt, J.S. et al. (2008) 'Modulation of spontaneous hippocampal synaptic events with 5-hydroxyindole, 4OH-GTS-21, and rAAV-mediated alpha7 nicotinic receptor gene transfer', Brain Research, 1203, pp. 51–60. doi:10.1016/j.brainres.2008.02.011.

Thomsen, M.S. and Mikkelsen, J.D. (2012) 'The α7 nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaconitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF-α release from microglia', Journal of Neuroimmunology, 251(1–2), pp. 65–72. doi:10.1016/j.jneuroim.2012.07.006.

Treating schizophrenia symptoms with an alpha7 nicotinic agonist, from mice to men - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17714692/ (Accessed: 13 June 2022).

Un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine ALPHA7 (GTS-21) favorise l'accrétion myonucléaire C2C12 en association avec la libération d'interleukine-6 (IL-6) et améliore la survie des souris brûlées - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282360/ (Accessed: 13 June 2022).

Une déficience en récepteur nicotinique de l'acétylcholine α7 atténue la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine chez la souris - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283678/ (Accessed: 13 June 2022).

Uni, R. et al. (2020) 'Vagus nerve stimulation even after injury ameliorates cisplatin-induced nephropathy via reducing macrophage infiltration', Scientific Reports, 10(1), p. 9472. doi:10.1038/s41598-020-66295-0.

Up-regulation of human alpha7 nicotinic receptors by chronic treatment with activator and antagonist ligands - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9650859/ (Accessed: 13 June 2022).

Uteshev, V.V., Meyer, E.M. and Papke, R.L. (2003) 'Regulation of neuronal function by choline and 4OH-GTS-21 through alpha 7 nicotinic receptors', Journal of Neurophysiology, 89(4), pp. 1797–1806. doi:10.1152/jn.00943.2002.

Vagal-α7nAChR signaling promotes lung stem cells regeneration via fibroblast growth factor 10 during lung injury repair - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522255/ (Accessed: 13 June 2022).

Variable maternal stress in rats alters locomotor activity, social behavior, and recognition memory in the adult offspring - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23287801/ (Accessed: 13 June 2022).

Vukelic, M. et al. (2013) 'Cholinergic receptors modulate immune complex-induced inflammation in vitro and in vivo', Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950), 191(4), pp. 1800–1807. doi:10.4049/jimmunol.1203467.

ANNEXES

Wang, H. et al. (2020) 'GTS-21 Promotes α7 nAChR to Alleviate Intestinal Ischemia-Reperfusion-Induced Apoptosis and Inflammation of Enterocytes', Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 26, p. e921618. doi:10.12659/MSM.921618.

Wang, J. et al. (2019) 'GTS-21 Reduces Inflammation in Acute Lung Injury by Regulating M1 Polarization and Function of Alveolar Macrophages', Shock (Augusta, Ga.), 51(3), pp. 389–400. doi:10.1097/SHK.0000000000001144.

Wang, J., Papke, R.L. and Horenstein, N.A. (2009) 'Synthesis of H-bonding probes of alpha7 nAChR agonist selectivity', Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(2), pp. 474–476. doi:10.1016/j.bmcl.2008.11.044.

Wang, J.-F., Wei, D.-Q. and Chou, K.-C. (2008) 'Drug candidates from traditional chinese medicines', Current Topics in Medicinal Chemistry, 8(18), pp. 1656–1665. doi:10.2174/156802608786786633.

Wei, D.-Q. et al. (2005) 'Theoretical studies of Alzheimer's disease drug candidate 3-[(2,4-dimethoxy)benzylidene]-anabaseine (GTS-21) and its derivatives', Biochemical and Biophysical Research Communications, 338(2), pp. 1059–1064. doi:10.1016/j.bbrc.2005.10.047.

van Westerloo, D.J. et al. (2006) 'The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice', Gastroenterology, 130(6), pp. 1822–1830. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.022.

Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20337855/ (Accessed: 13 June 2022).

Williams, D.K. et al. (2009) 'Differential regulation of receptor activation and agonist selectivity by highly conserved tryptophans in the nicotinic acetylcholine receptor binding site', The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 330(1), pp. 40–53. doi:10.1124/jpet.109.151225.

Wongtrakool, C. et al. (2007) 'Nicotine alters lung branching morphogenesis through the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor', American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology, 293(3), pp. L611-618. doi:10.1152/ajplung.00038.2007.

Woodruff-Pak, D.S. et al. (2000) 'A nicotinic cholinergic agonist (GTS-21) and eyeblink classical conditioning: acquisition, retention, and relearning in older rabbits', Experimental Aging Research, 26(4), pp. 323–336. doi:10.1080/036107300750015723.

Woodruff-Pak, D.S. (2003a) 'Mecamylamine reversal by nicotine and by a partial alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist (GTS-21) in rabbits tested with delay eyeblink classical conditioning', Behavioural Brain Research, 143(2), pp. 159–167. doi:10.1016/s0166-4328(03)00039-1.

Woodruff-Pak, D.S. (2003b) 'Mecamylamine reversal by nicotine and by a partial alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist (GTS-21) in rabbits tested with delay eyeblink classical conditioning', Behavioural Brain Research, 143(2), pp. 159–167. doi:10.1016/s0166-4328(03)00039-1.

Woodruff-Pak, D.S. and Santos, I.S. (2000) 'Nicotinic modulation in an animal model of a form of associative learning impaired in Alzheimer's disease', Behavioural Brain Research, 113(1–2), pp. 11–19. doi:10.1016/s0166-4328(00)00196-0.

Wu, J. et al. (2015) 'Cross-talk between α7 nAChR-mediated cholinergic pathway and acylation stimulating protein signaling in 3T3-L1 adipocytes: role of NFκB and STAT3', Biochemistry and Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire, 93(4), pp. 335–342. doi:10.1139/bcb-2015-0023.

Wu, S. et al. (2014) 'GTS-21, an α7-nicotinic acetylcholine receptor agonist, modulates Th1 differentiation in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis', Experimental and Therapeutic Medicine, 8(2), pp. 557–562. doi:10.3892/etm.2014.1754.

ANNEXES

Wu, S.-J. et al. (2021) 'Activation of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway Attenuated Angiotension II-Dependent Hypertension and Renal Injury', Frontiers in Pharmacology, 12, p. 593682. doi:10.3389/fphar.2021.593682.

Wu, X.-J. et al. (2017) 'The Role of Erbin in GTS-21 Regulating Inflammtory Responses in MDP-Stimulated Macrophages', Shock (Augusta, Ga.), 47(5), pp. 653–657. doi:10.1097/SHK.0000000000000785.

Wu, X.-J. et al. (2020) 'GTS-21 ameliorates polymicrobial sepsis-induced hepatic injury by modulating autophagy through α7nAchRs in mice', Cytokine, 128, p. 155019. doi:10.1016/j.cyto.2020.155019.

Wylie, K.P. et al. (2016) 'Targeting Functional Biomarkers in Schizophrenia with Neuroimaging', Current Pharmaceutical Design, 22(14), pp. 2117–2123. doi:10.2174/1381612822666160127113912.

Xie, H. et al. (2020) 'Therapeutic potential of α7 nicotinic acetylcholine receptor agonists to combat obesity, diabetes, and inflammation', Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 21(4), pp. 431–447. doi:10.1007/s11154-020-09584-3.

Yamamoto, T. et al. (2014) 'Anti-allergic role of cholinergic neuronal pathway via α7 nicotinic ACh receptors on mucosal mast cells in a murine food allergy model', PloS One, 9(1), p. e85888. doi:10.1371/journal.pone.0085888.

Yamini, P. et al. (2022) 'α7nAChR activation protects against oxidative stress, neuroinflammation and central insulin resistance in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease', Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 217, p. 173402. doi:10.1016/j.pbb.2022.173402.

Yang, H. et al. (2019) 'Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 25(1), p. 13. doi:10.1186/s10020-019-0081-6.

Ye, Z. et al. (2022) 'α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates DSS-induced intestinal colitis by improving intestinal mucosal barrier function', Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 28(1), p. 59. doi:10.1186/s10020-022-00485-6.

Youssef, M.E., Abdelrazek, H.M. and Moustafa, Y.M. (2021) 'Cardioprotective role of GTS-21 by attenuating the TLR4/NF-κB pathway in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats', Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 394(1), pp. 11–31. doi:10.1007/s00210-020-01957-4.

Yue, Y. et al. (2015) 'GTS-21 attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production in vitro by modulating the Akt and NF-κB signaling pathway through the α7 nicotinic acetylcholine receptor', International Immunopharmacology, 29(2), pp. 504–512. doi:10.1016/j.intimp.2015.10.005.

Zabrodskii, P.F., Gromov, M.S. and Maslyakov, V.V. (2017) 'Combined Effects of M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonist TBPB and α7n-Acetylcholine Receptor Activator GTS-21 on Mouse Mortality and Blood Concentration of Proinflammatory Cytokines in Sepsis', Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 162(6), pp. 750–753. doi:10.1007/s10517-017-3704-3.

Zabrodskii, P.F., Maslyakov, V.V. and Gromov, M.S. (2016) 'Role of α7-Nicotinic Acetylcholine Receptors of B Cells in the Immunotoxic Effect of Organophosphorus Compounds', Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 161(6), pp. 779–781. doi:10.1007/s10517-016-3508-x.

Zawieja, P., Kornprobst, J.-M. and Métais, P. (2012) '3-(2,4-dimethoxybenzylidene)-anabaseine: a promising candidate drug for Alzheimer's disease?', Geriatrics & Gerontology International, 12(3), pp. 365–371. doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00827.x.

Zhang, R. et al. (2006) 'N-terminal domains in mouse and human 5-hydroxytryptamine3A receptors confer partial agonist and antagonist properties to benzylidene analogs of anabaseine', The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 317(3), pp. 1276–1284. doi:10.1124/jpet.106.101485.

ANNEXES

Zhang, X. et al. (2021) 'The role of dorsal root ganglia alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in complete Freund's adjuvant-induced chronic inflammatory pain', Inflammopharmacology, 29(5), pp. 1487–1501. doi:10.1007/s10787-021-00873-0.

Zhang, Y. et al. (2019) 'Ultrasound improves the outcomes of cardiopulmonary resuscitation in rats by stimulating the cholinergic anti-inflammatory pathway', Molecular Medicine Reports, 20(3), pp. 2675–2684. doi:10.3892/mmr.2019.10527.

Zhao, J. et al. (2020) 'Low-Dose Ketamine Improves LPS-Induced Depression-like Behavior in Rats by Activating Cholinergic Anti-inflammatory Pathways', ACS chemical neuroscience, 11(5), pp. 752–762. doi:10.1021/acschemneuro.9b00669.

Zheng, H. et al. (2007) 'Screening for new agonists against Alzheimer's disease', Medicinal Chemistry (Shariqah (United Arab Emirates)), 3(5), pp. 488–493. doi:10.2174/157340607781745492.

Zhou, W. et al. (2016) 'MicroRNA-205-5b inhibits HMGB1 expression in LPS-induced sepsis', International Journal of Molecular Medicine, 38(1), pp. 312–318. doi:10.3892/ijmm.2016.2613.

Zhou, Y. et al. (2021) 'Nonopioid GTS-21 Mitigates Burn Injury Pain in Rats by Decreasing Spinal Cord Inflammatory Responses', Anesthesia and Analgesia, 132(1), pp. 240–252. doi:10.1213/ANE.0000000000005274.

α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Regulates the Function and Viability of L Cells - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992246/ (Accessed: 13 June 2022).

$\alpha_4\beta_2$ Nicotinic receptor stimulation of the GABAergic system within the orbitofrontal cortex ameliorates the severe crossmodal object recognition impairment in ketamine-treated rats: implications for cognitive dysfunction in schizophrenia - PubMed (no date). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460188/ (Accessed: 13 June 2022).

Abstract

Research studies of the therapeutic use of anabasian 2,4-dimethoxybenzylidene dihydrochloride (GTS-21) have been constantly evolving since its appearance in 1994 until today.

GTS-21 is a compound that acts as a partial agonist at neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). It binds to both α4β2 and α7 subtypes, but only activates α7 significantly.

More than 240 published researches have been listed on PubMed between 1994 to May 20, 2022. These publications vary between randomized studies, reviews, comparative studies, original papers, tutorial studies, and even meta-analyses performed

Early research was based on neuroinflammation which is a key factor in the onset and progression of neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease, schizophrenia, Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis.

α7 nAChRs are pentameric ion channel receptors involved in memory and cognition and are involved in various disorders mentioned above, and together with GTS-21 improves memory and cognitive functions in these pathologies.

With the progress made on this axis, researchers are beginning to work on other aspects, mainly those related to inflammation. In 2006 was the first description of a concrete anti-inflammatory effect. Since then, all published research confirms the existence of a non-negligible anti-inflammatory impact exerted by GTS-21 in several pathologies.

Currently, in the COVID19 pandemic, several research teams have presented GTS-21 as a molecule with interesting therapeutic anti-inflammatory potential.

Finally, our meta-analysis carried out on research published on Pub Med confirmed the interest of using GTS-21 to target the α7 nAChR pathway in order to stimulate anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective effects.

This line of research remains very active and opens up to multiple perspectives in order to bring to light a drug with multiple virtues and which will provide an effective and safe solution for humans.

نبذة مختصرة

تتطور الدراسات البحثية حول الاستخدام العلاجي لـ 2،4-ثنائي ميثوكسي بنزيليدين ثنائي هيدروكلوريد (GTS-21) باستمرار منذ ظهوره في عام 1994 حتى اليوم.

GTS-21 هو مركب يعمل بمثابة ناهض جزئي لمستقبلات أستيل كولين النيكوتين العصبية (nAChRs). إنه يرتبط بالنوعين الفرعيين α4β2 و α7 ، ولكنه ينشط α7 فقط بشكل كبير.

تم إدراج أكثر من 240 بحثًا منشورًا في PubMed بين 1994 و 20 مايو 2022. وتتنوع هذه المنشورات بين الدراسات العشوائية والمراجعات والدراسات المقارنة والأوراق الأصلية والدراسات التعليمية وحتى التحليلات الوصفية التي تم إجراؤها

استند البحث المبكر إلى التهاب الأعصاب وهو عامل رئيسي في ظهور وتطور الاضطرابات التنكسية العصبية مثل مرض باركنسون والفصام ومرض الزهايمر والتصلب الجانبي الضموري.

α7 nAChRs هي مستقبلات قناة أيون خماسية تشارك في الذاكرة والإدراك وتشارك في الاضطرابات المختلفة المذكورة أعلاه ، وتعمل جنبًا إلى جنب مع GTS-21 على تحسين الذاكرة والوظائف المعرفية في هذه الأمراض.

مع التقدم المحرز في هذا المحور ، بدأ الباحثون العمل على جوانب أخرى ، لا سيما تلك المتعلقة بالالتهاب. في عام 2006 كان أول وصف لتأثير ملموس مضاد للالتهابات. منذ ذلك الحين ، تؤكد جميع الأبحاث المنشورة وجود تأثير مضاد للالتهابات غير مهمل تمارسه GTS-21 في العديد من الأمراض.

حاليًا ، في جائحة COVID19 ، قدمت العديد من فرق البحث GTS-21 كجزيء له إمكانات علاجية مثيرة للاهتمام كمضاد للالتهابات.

أخيرًا ، أكد تحليلنا التلوي الذي تم إجراؤه على البحث المنشور على Pub Med الاهتمام باستخدام GTS-21 لاستهداف مسار α7 nAChR من أجل تحفيز التأثيرات المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة والوقاية العصبية.

يظل هذا الخط البحثي نشطًا للغاية ويفتح أمام وجهات نظر متعددة من أجل تسليط الضوء على دواء ذي فضائل متعددة والذي سيوفر حلاً فعالاً وآمنًا للبشر.