

UMR-S U1237 PhIND, Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders

Nouvelles cibles thérapeutiques impliquant la signalisation du récepteur NMDA dépendant du tPA.

New therapeutics targets involving the tPA-dependent NMDA receptor signaling.

Unité de recherche / Research Unit

Inserm UMR-S U1237

Université de CAEN

Sujet de thèse / Thesis subject

En Français : L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) est une sérine protéase bien accepté pour jouer un rôle de neuromodulateur de la signalisation des récepteurs glutamatergiques - NMDA, avec des fonctions clés dans les processus d'apprentissage et de mémoire et dans le comportement de type anxieux. Dans des conditions pathologiques, il contribue au contrôle de la survie neuronale, de l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique et de la thrombose. Parmi les mécanismes par lesquels le tPA induit ses effets, l'un est dépendant des récepteurs NMDA. Notre groupe a identifié ce mécanisme. Brièvement, il a été rapporté que le tPA se lie à la sous-unité GluN1 du récepteur NMDA, avec un site de liaison situé dans le domaine amino-terminal de GluN1 (domaine LIVBP) avec deux acides aminés critiques impliqués, la Lysine 178 et l'Arginine 260 (voir Thiebaut et al. , Lancet Neurol., 2018 pour revue ; Lesept et al., CDDis, 2016 ; Macrez et al., Brain 2017).

Dans le présent programme de doctorat, nous prévoyons d'étudier en détail quelles sont les fonctions cérébrales dépendantes du tPA qui dépendent des récepteurs NMDA. Pour répondre à cette question, nous avons généré un knock-in innovant de la lysine en position 178 du domaine amino-terminal de la sous-unité GluN1 du récepteur NMDA. En parallèle, nous avons développé un modèle de knock-down auto-immun du tPA endogène (pas encore publié).

Ainsi, les différentes étapes de cette thèse aborderont les points suivants : 1/ quels sont, parmi les fonctions et dysfonctionnements cérébraux déjà connus du tPA, ceux qui sont liés à un effet direct sur la signalisation NMDAR ; 2/ identifier de nouvelles fonctions cérébrales dépendantes de la voie de signalisation tPA-NMDAR ; 3/ identifier et valider de nouvelles cibles thérapeutiques pour un anticorps monoclonal (GluNomab, breveté) que nous avons préalablement généré et caractérisé pour prévenir l'interaction du tPA avec le NMDAR.

En Anglais : The serine protease tissue type plasminogen activator (tPA) is now well accepted to play roles as a neuromodulator of the glutamatergic – NMDA receptor signaling, with key functions in learning and memory processes, anxiety behavior. In pathological conditions it contributes to the control of neuronal survival, homeostasis of the blood brain barrier and thrombosis. Among the mechanisms by which tPA mediates its effects, one is dependent of NMDA receptors. Our group has identified this mechanism. Briefly, tPA was reported to bind the GluN1 subunit of NMDA receptor, with a binding site located in the amino-terminal domain of GluN1 (LIVBP domain) with two critical amino-acids involved, Lysine 178 and Arginine 260 (see Thiebaut et al., Lancet Neurol., 2018 for review; Lesept et al., CDDis, 2016; Macrez et al., Brain 2017).

In the present PhD program, we are planning to investigate, in detail, what are the tPA-dependent brain functions and dysfunctions which are dependent of the ability of tPA to bind and to modulate NMDA receptors signaling. To address this question, we have generated an innovative knock-in of the Lysine in position 178 of the amino-terminal domain of the GluN1 subunit of NMDA receptor, an amino acid that we have previously demonstrated to be critical to mediate the binding of tPA to NMDA receptors and subsequent signaling. In parallel, we have developed a model of autoimmune knock-down of endogenous tPA (not published yet).

Thus, the different steps of this PhD will address the following points : 1/ what are among the already known brain functions and dysfunctions of tPA, the ones which are related to a direct effect on NMDAR signaling; 2/ to identify putative new brain functions dependent of the tPA-NMDAR signaling

pathway; 3/ to identify and validate new therapeutic targets for a monoclonal antibody (Glnomab, patented) we have previously generated and characterize to prevent the interaction of tPA with NMDAR.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

En Français : Le candidat devra être motivé par une formation en Neurosciences et un intérêt particulier pour les événements moléculaires intervenant dans la physiopathologie des troubles cérébraux. Le candidat doit également être conscient que le programme proposé impliquera des expériences sur des rongeurs, y compris la chirurgie, des tâches comportementales et l'imagerie in vivo.

En Anglais : The candidate should be motivated with a training in Neurosciences and a special interest for the molecular events occurring in the pathophysiology of brain disorders. The candidate should also be aware that the proposed program will involve experiment in rodents, including surgery, behavior tasks and in vivo imaging

Contacts

Denis VIVIEN vivien@cyceron.fr 0231470166 / 0676602652

Olivier TOUTIRAIS toutirais@cyceron.fr 0231470163 / 0670719631