

Sujet : Mécanismes de l'action du tPA sur les récepteurs NMDA : approche scRNAseq translationnelle

Acronyme : tPAseq

Direction de thèse : VIVIEN Denis

Unité de recherche : PHIND

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Etablissement

Contact : vivien@cyceron.fr

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) constitue la principale cause de handicap chez les adultes, la deuxième cause de démence après Alzheimer et la troisième cause de mortalité (deuxième au niveau mondial). Les AVC engendrent des complications telles que l'épilepsie, la dépression et des problèmes d'équilibre. Bien que des progrès aient été réalisés en prévention et en soins aigus, le diagnostic et le pronostic, en particulier pour les cas graves, demeurent complexes.

La prévalence croissante des AVC ischémiques, estimée à 85 000 nouveaux cas par an et prévue d'augmenter de 20 % en raison du vieillissement de la population, accentue le nombre de personnes vivant avec des séquelles neurologiques et exposées à un risque de récurrence. Sur le plan économique, les coûts annuels de prise en charge des AVC et de leurs conséquences s'élèvent à environ 38 milliards d'euros en Europe.

Malgré les progrès, aucun biomarqueur spécifique n'est actuellement disponible pour les AVC ischémiques, bien que leur utilisation puisse jouer un rôle crucial dans le diagnostic précoce et la prédiction du pronostic des patients.

Les traitements actuels pour les AVC ischémiques visent à rétablir le flux sanguin cérébral. L'utilisation du rtPA seul présente une efficacité limitée mais son association avec une thrombectomie endovasculaire (EVT) améliore les résultats sur 90 jours. L'EVT élargit également la fenêtre thérapeutique, ouvrant de nouvelles perspectives pour des stratégies de protection ou de réparation cérébrale. Le rôle du tPA est crucial dans la dissolution des caillots. Son impact sur les cellules cérébrales, en interagissant avec les récepteurs NMDA (NMDAR), influence divers processus neurologiques et inflammatoires.

Le projet de recherche vise à caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires couplés aux interactions tPA-NMDAR dans un modèle murin présentant un blocage de cette interaction avec comme second but celui d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la phase aiguë de l'AVC ischémique. Ces biomarqueurs seront ensuite confirmés et corrélés à partir d'échantillons biologiques et de données cliniques provenant de patients victimes d'AVC. Pour ce faire, nous utiliserons en outre, une approche transcriptomique de type « Single Cell RNAseq », une souche transgénique de type « knock-in » de l'interaction tPA-NMDAR, un anticorps médicament bloquant de l'interaction tPA-NMDAR et une approche parallèle à partir d'échantillons biologiques de patients ayant subi un AVC.

Cette approche comparative entre les modèles murins et les données humaines devrait permettre 1/ de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'interaction tPA et récepteur NMDA et 2/ d'identifier et de valider des biomarqueurs spécifiques associés à la phase aiguë de l'AVC, facilitant ainsi un diagnostic précoce pour une meilleure prise en charge des patients victimes d'AVC et une réduction des handicaps à long terme. Cela ouvrira également des perspectives pour des stratégies thérapeutiques personnalisées contribuant à la neuroprotection et à la récupération des patients.

Stroke is the leading cause of disability in adults, the second most common cause of dementia after Alzheimer's, and the third leading cause of mortality (second globally). Strokes lead to complications such as epilepsy, depression, and balance issues. Despite advances in prevention and acute care, diagnosis and prognosis, especially for severe cases, remain complex.

The increasing prevalence of ischemic strokes, estimated at 85,000 new cases per year and expected to rise by 20% due to the aging population, adds to the number of people living with neurological sequelae and at risk of recurrence. Economically, the annual costs of stroke management and its consequences amount to approximately 38 billion euros in Europe.

Despite progress, no specific biomarker is currently available for ischemic strokes, although their use could play a crucial role in early diagnosis and predicting patient prognosis.

Current treatments for ischemic strokes aim to restore cerebral blood flow. The use of rtPA alone has limited effectiveness, but its combination with endovascular thrombectomy (EVT) improves outcomes over 90 days. EVT also expands the therapeutic window, opening new perspectives for brain protection or repair strategies. The role of tPA is crucial in clot dissolution. Its impact on brain

cells, interacting with NMDA receptors (NMDAR), influences various neurological and inflammatory processes.

The research project aims to characterize the cellular and molecular mechanisms linked to tPANMDAR interactions in a murine model with a blockade of this interaction. The secondary objective is to identify specific biomarkers for the acute phase of ischemic stroke. These biomarkers will be confirmed and correlated using biological samples and clinical data from stroke patients. To achieve this, we will use approaches such as Single Cell RNAseq transcriptomics, a "knock-in" transgenic strain of the tPA-NMDAR interaction, a blocking drug antibody for the tPA-NMDAR interaction, and a parallel approach from biological samples of patients who have experienced a stroke.

This comparative approach between murine models and human data should allow 1/ a better understanding of the pathophysiological mechanisms of the tPA-NMDA receptor interaction and 2/ the identification and validation of specific biomarkers associated with the acute phase of stroke.

This facilitates early diagnosis for better stroke patient management and reduces long-term disabilities. It will also open perspectives for personalized therapeutic strategies contributing to patient neuroprotection and recovery.