Discipline : **Neurosciences**

Sujet : **Rôle de l'interaction de l'Activateur tissulaire du Plasminogène (tPA) avec le récepteur N-méthyl-D-aspartate (RNMDA) dans la douleur**

Acronyme : **ItPAIN**

Mots clés : **tPA ; Récepteur NMDA ; Douleur ; Stratégies thérapeutiques**

Directeur de thèse : **Véronique Agin**

Unité de Recherche : **UMR-S INSERM 1237 (Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders)**

Etablissement : **Université Caen Normandie**

Type de financement : **CaeSAR**

Contact : **agin@cyceron.fr**

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes. Elle représente un problème majeur et coûteux dans le monde, altérant significativement la qualité de vie des patients. Malheureusement, l'efficacité des interventions pharmacologiques reste encore limitée. Les médicaments actuels ont un retentissement modeste et entraînent régulièrement des effets secondaires importants. Ceci indique la nécessité de caractériser de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement de la douleur.

Quelques études suggèrent un rôle des récepteurs *N*-méthyl-D-aspartate (RNMDA) et de l'Activateur tissulaire du Plasminogène (tPA) dans la modulation de la douleur, toutefois les mécanismes restent encore largement mal compris. Le tPA est une sérine protéase principalement connue pour être synthétisée par les cellules endothéliales, puis libérée dans la circulation sanguine pour intervenir dans la fibrinolyse grâce à sa capacité à activer le plasminogène en plasmine. Le tPA est également considéré comme un neuromodulateur au sein du système nerveux central. Il est produit par les cellules endothéliales, les neurones et certaines cellules gliales. Grâce à ses différents domaines, le tPA interagit avec certains récepteurs tels que les RNMDA. En effet, la Lysine 178 du tPA interagit avec le domaine *N*-terminal de la sous-unité GluN1 des RNMDA. Des études ont démontré que cette interaction est impliquée dans certains processus physiologiques (ex. plasticité synaptique, corticogénèse) et pathologiques (neurotoxicité).

Ce projet de thèse consiste à utiliser deux outils originaux que nous avons récemment générés, un modèle murin génétiquement modifié (souris KI K178A) et un anticorps

monoclonal (Gx), afin d'étudier le rôle spécifique de l'interaction tPA/RNMDA dans la douleur et d'élucider finement les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents. Plusieurs modèles expérimentaux seront utilisés : stimulation nociceptive de courte durée (douleur aiguë), stimulation nociceptive par injection intradermique de formalin (douleur prolongée), déclenchement d'arthrite chronique par injection de l'adjuvant complet de Freund (douleur inflammatoire), lésion du nerf sciatique (douleur neuropathique périphérique), lésion de la moelle épinière (douleur neuropathique centrale). Les réponses comportementales des animaux face à des traitements analgésiques de référence (ex. paracétamol, morphine, gabapentine), ou expérimental (ex. Gx), seront analysées pour chaque modèle expérimental de douleur. En fin de protocole, des études protéiques et transcriptomiques seront réalisées à partir de divers échantillons (cerveau, moelle épinière, ganglions dorsaux, peau, sang...).

Ces travaux permettront d'acquérir des données fondamentales sur les mécanismes physiopathologiques sous-tendant la douleur et impliquant l'interaction tPA/RNMDA. Au niveau appliqué, cette étude permettra de caractériser de nouvelles pistes thérapeutiques pour la gestion de la douleur.