

Equipe des Drs. Eric LINGUEGLIA et DEVAL/ Equipe du Dr. BARDONI
« Canaux ioniques et douleur » / « Métabolisme de l'ARN et maladies liées au
neuro-développement »

Axe 1 / Axe 4



Encadrant : Dr. Anne BARON

baron@ipmc.cnrs.fr



Co-Encadrant : Marielle JARJAT

jarjat@ipmc.cnrs.fr

Axe1/Axe3

Sujet / Thématique : Sensibilité douloureuse associée à la pathologie du retard mental et de l'autisme héréditaire, inflammation et voies de transduction.

Master 1 et 2

Mots-clés: *comportement et pharmacologie in vivo, syndrome du X-fragile, neurobiologie, douleur, inflammation, biochimie, qPCR, génotypage.*

Ce projet émergent se base sur une collaboration entre l'équipe « Canaux ioniques et Douleur » dirigée par E. Lingueglia et E. Deval, et l'équipe « Métabolisme de l'ARN et maladies du neurodéveloppement » dirigée par Barbara BARDONI, spécialiste du Syndrome X-fragile, à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire de Cellulaire (IPMC) de Valbonne. Ces deux équipes ont des compétences complémentaires : en biologie moléculaire, biochimie, histologie (équipe Bardoni) et en comportement et physiologie cellulaire de la douleur (équipe Lingueglia-Deval). Le groupe « Canaux ioniques et Douleur » s'intéresse aux mécanismes moléculaires de la détection de la douleur par les neurones sensoriels périphériques (peau, muscles, viscères..), puis de la transmission du message douloureux dans le système nerveux central (moelle épinière et cerveau) (Diochot *et al.*, 2016). En collaboration avec l'équipe du Dr. Barbara Bardoni « Physiopathologie du retard mental », nous proposons d'explorer les modifications de la sensibilité douloureuse cutanée associées à la maladie autistique et au retard mental héréditaire (syndrome X fragile, FXS). Le FXS en est la cause la plus fréquente (1/4 000 hommes et 1/7 000 femmes), et il est dû à l'absence de la protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), qui contrôle le transport et la traduction des ARNm neuronaux au niveau dendritique et axonal. En 2019, l'ARNm de la phosphodiesterase 2A (PDE2A, enzyme qui dégrade l'AMPc et le GMPc) a été identifiée comme une cible majeure de FMRP qui régule négativement sa traduction. Les défauts morphologiques des neurones centraux et les défauts d'interactions sociales caractéristiques du FXS sont ainsi associés à une activité accrue de la PDE2A dans des souris dont le gène de FMRP a été invalidé (*Fmr1-KO*), et disparaissent suite à l'inhibition pharmacologique de la PDE2A (Maurin *et al.*, 2019).

En se basant sur de premiers résultats, et en comparant des souris *Fmr1-KO*, des souris *Pde2a +/-* et des souris « sauvages » non mutées, ce projet de stage combinera :

1 - des expériences de comportement et de pharmacologie *in vivo* pour identifier les modifications de la sensibilité douloureuse associées au FXS dans différentes modalités douloureuses (douleur aiguë, douleur inflammatoire...), et tester si l'injection d'inhibiteur de la PDE2A pourrait restaurer une sensibilité normale.

2 - des expériences de Western Blot, qPCR, Elisa, pour mesurer l'expression de la FMRP et de la PDE2A, pour étudier les facteurs inflammatoires et les voies de transduction associées dans les neurones sensoriels et les neurones de la moelle épinière, ainsi que réaliser le génotypage des souris produites.

3 - des colorations/marquages de tissus pour étudier la morphologie neuronale et synaptique dans la moelle épinière.

Les résultats obtenus permettront de mieux comprendre les mécanismes neuronaux moléculaires de la douleur impliquant la protéine FMRP, la PDE2A et la voie de transduction AMPc/GMPc et PDE2A-dépendante, ainsi que de mieux comprendre les symptômes associés au syndrome X Fragile et proposer de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Publication(s) relative(s) au sujet :

Involvement of Phosphodiesterase 2A Activity in the Pathophysiology of Fragile X Syndrome. T. Maurin, F. Melancia, M. Jarjat, L. Castro, L. Costa, S. Delhay, A. Khayachi, S. Castagnola, E. Mota, A. Di Giorgio, M. Servadio, M. Drozd, G. Poupon, S. Schiavi, L. Sardone, S. Azoulay, L. Ciranna, S. Martin, P. Vincent, V. Trezza, B. Bardoni. *Cerebral Cortex*, 29: 3241–3252 (2019).

Analgesic effects of mambalgin peptide inhibitors of acid-sensing ion channels in inflammatory and neuropathic pain. Diochot S., Alloui A., Rodrigues P., Dauvois M., Friend V., Aissouni Y., Eschalier A., Lingueglia E., Baron A. *Pain*, 157:552–559 (2016).