Encadrant(s): Delphine BICHET

N° axe IPMC: axe 3

Titre stage: Implication des canaux ioniques TRAAK dans la pathologie et la douleur

Master 1 et/ou 2: M1 et M2

Mots clés: Canaux ioniques, Physiologie, Pharmacologie, Système nerveux, Pathologie humaine

Résumé : Le projet de Master proposé consiste à étudier l’impact de mutations génétiques du canal TRAAK sur la physiologie et le comportement de souris transgéniques. Il consiste également à étudier le potentiel pharmacologique de TRAAK dans le traitement de la douleur.

Les canaux TRAAK sont des canaux ioniques de type K2P principalement exprimés dans le système nerveux (Feliciangeli et al. 2015). Ils produisent des courants potassiques dits « inhibiteurs » car ils diminuent l’excitabilité cellulaire. Chez l’homme, des mutations du canal TRAAK liées à un syndrome neuro-développemental appelé FHEIG conduisent à une augmentation de plus de 20 fois de l’activité électrique de ce canal. Cette maladie se caractérise chez l’homme par un dimorphisme facial, une hyperpilosité, de l’épilepsie, un retard mental et une surcroissance gingivale (Bauer et al., 2018). Nous avons généré un modèle de souris FHEIG dans lequel le canal muté est exprimé dans tous les tissus exprimant ce canal ionique. Chez la souris, les canaux TRAAK ont été impliqués dans la perception de stimuli douloureux (Noel et al., 2009). Grace à notre modèle de souris TRAAK FHEIG nous étudierons le rôle de TRAAK dans la douleur et l’impact des mutations pathologiques sur la physiologie et le comportement des souris. A partir des tissus de souris sauvages et des contrôles KO pour TRAAK nous identifierons les neurones DRG qui expriment spécifiquement le canal TRAAK et ses potentiels partenaires. Nous combinerons la recherche des transcrits (RNAscope et QPCR) avec celle des protéines et leur localisation (immunohistologie). Nous comparerons le comportement des souris sauvages, KO et FHEIG en conditions normales (système de phénotypage multi-capteurs) et en réponse à la douleur (après injection d’un agent inflammatoire dans la patte).

L’étudiant sera formé à la biologie moléculaire et cellulaire et à l’histologie et recevra une formation théorique et expérimentale à la microscopie et à l’expérimentation animale. Ce projet pourra être poursuivi en thèse si un financement est obtenu.

Références:

· Feliciangeli S., Chatelain FC, Bichet D and Lesage F. The family of K2P channels: salient structural and functional properties. J Physiol, 2015, Jun 15 ; 593(12):2587-603.

· Bauer CK et al. Mutations in KCNK4 that affect gating cause a recognizable neurodevelopmental syndrome. Am J Hum Genet, 2018, Oct 4;103(4):621-630.

· Noel J et al. The mechano-activated K+ channels TRAAK and TREK1 control both warm and cold perception. EMBO J, 2009, May 6 ;28(9):1308-18.