

MODULATION DE L'ACTIVITÉ DES CANAUX HCN : VERS UNE STRATÉGIE
THÉRAPEUTIQUE INNOVANTE ET BIEN TOLÉRÉE CONTRE LA NEUROPATHIE
INDUITE PAR L'OXALIPLATINE.

LABORATOIRE d'ACCUEIL : NeuroDol UMR Inserm/UdA 1107, Laboratoire de Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur ; Facultés de Médecine et Pharmacie 28, place Henri Dunant 63001 Clermont-Ferrand Cedex 01

ENCADRANT /CO-ENCADRANT:

Mr Jérôme BUSSEROLLES (MCU, HDR) /
jerome.busserolles@uca.fr
04 73 17 82 35

Mr Eric WERSINGER (MCU)
eric.wersinger@uca.fr
04 73 17 79 82

RESUME DU PROJET

Les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie, effets indésirables fréquents de nombreux agents anticancéreux, se caractérisent notamment par des douleurs chroniques importantes affectant durablement la qualité de vie des patients et entraînant des adaptations posologiques avec le risque d'une efficacité clinique amoindrie. Parmi ces composés, l'oxaliplatine largement utilisée dans le traitement de plusieurs tumeurs solides dont le cancer colorectal, induit une neurotoxicité aiguë quasi systématique qui persiste chez plus de 30% des patients. La physiopathologie est encore mal comprise et aucun traitement préventif ou curatif efficace n'est disponible.

La famille des canaux ioniques HCN (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) comprend quatre membres (HCN1-4), qui sont largement distribués dans les voies de la douleur, jouent un rôle important dans le développement et le maintien de la douleur neuropathique et représentent donc d'excellentes cibles pour la recherche de nouveaux médicaments antalgiques. Des bloqueurs non sélectifs de ces canaux ont démontré un effet antalgique dans des modèles de neuropathie chez le rongeur. Leurs effets indésirables cardiaques limitent toutefois la translation clinique de leur utilisation chez les patients. L'utilisation thérapeutique de bloqueurs des canaux HCN nécessite donc le développement de médicaments sélectifs pour les sous-types de canaux HCN afin d'obtenir une efficacité antalgique exempte d'effets indésirables, notamment cardiaques. Une nouvelle stratégie étudiée au laboratoire et basée sur la modulation de la fonction du canal HCN en perturbant ses interactions avec ses sous-unités auxiliaires pourrait conduire au développement d'un traitement antalgique innovant et bien toléré, en particulier sans effets cardiaques. Des

résultats récents nous ont permis d'obtenir une preuve de concept démontrant un effet pharmacologique (antalgique) de cette stratégie dans un modèle murin de douleur neuropathique induite par l'oxaliplatine sans induire d'effets indésirables cardiaques. Une collaboration avec l'équipe COM (ICCF, Clermont-Ferrand) nous a permis de montrer qu'une autre classe de composés, des peptoïdes (oligomères synthétiques mimes de peptides), ont également un effet fonctionnel *in vitro* et un effet antalgique *in vivo* chez ce même modèle animal. Les peptoïdes présentent de nombreux avantages : stabilité métabolique, meilleure perméabilité membranaire que les peptides, synthèse aisée, accès rapide à des collections de molécules très diverses, grande diversité de structure facilitant la pharmacomodulation) et sont parfaitement adaptés pour ce projet.

Dès lors, l'objectif principal de ce projet repose sur le développement de cette nouvelle stratégie antalgique basée sur la modulation de la fonction des canaux HCN.

Ce projet a pour buts, à partir d'une approche multidisciplinaire de (i) consolider la preuve de concept obtenue au laboratoire et de renforcer nos connaissances sur l'implication des canaux HCN et leur protéines partenaires dans la physiopathologie des douleurs chroniques et de (ii) valider une molécule lead, parmi les molécules synthétisées par nos collaborateurs chimistes, dont les propriétés antalgiques permettront de proposer la maturation d'un nouvel antalgique efficace et bien toléré pour traiter et/ou prévenir les douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie neurotoxique.

FINANCEMENT: 36 mois (fonds Région Auvergne-Rhône-Alpes)

PROFIL :

- Niveau master 2 en physiologie animale – neurosciences-pharmacologie
- Conception et applications des procédures sur animaux validée (niv 1)
- Si possible compétences en expérimentation animale ;
- Connaissances/Compétences souhaitées en analyse comportementale, électrophysiologie ex vivo / in vitro, biologie moléculaire.