

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

UNITÉ : UPR 3212 - Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI)
5, rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG

EQUIPE

Intitulé de l'équipe : Douleur chronique : approche anatomo-fonctionnelle et traitement.

Responsable de l'équipe: BARROT Michel

E-mail : mbarrot@unistra.fr

Téléphone : 0388456633

Site web éventuel : <http://inci.u-strasbg.fr/fr/equ5/presentation.html>

COMPOSITION DE L'ÉQUIPE

Nombre de chercheurs : 6

Nombre de ITA : 3

Nombre de doctorants : 10

Nombre de post-docs : 0

Autres : 3

CONCERNANT LA THÈSE

Nom du Directeur de thèse : BARROT Michel

Mail du Directeur de thèse : mbarrot@unistra.fr

Téléphone : 0388456633

Thèse en co-encadrement *oui*

Thèse en co-direction *non*

Thèse en co-tutelle *non*

Nombre de thèses en cours pour le Directeur de thèse : 2

En cas de co-direction, co-encadrement ou co-tutelle :

Nom du co-directeur/encadrant : SALVAT Eric

Université du co-directeur/encadrant : Université de Strasbourg (PH, Hôpitaux Universitaires)

Nombre de thèses en cours pour le co-directeur/encadrant : 0

THÈSE(S) EN COURS POUR LE DIRECTEUR DE THÈSE

Nombre de thèses en cours : 2

Pour chaque doctorant en cours :

Nom : KREMER

Prénom : Mélanie

Début de la thèse : 01/10/2012

Fin prévisionnelle : 31/08/2016

Nom : FAIVRE

Prénom : Fanny



SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

Début de la thèse : 01/10/2014

Fin prévisionnelle : 02/2018

DOCTEURS ISSUS DE L'ÉQUIPE (durant les 5 dernières années)

Nombre de docteurs issus de l'équipe (max 3) :

Nom du docteur : BOURDY

Prénom du docteur : Romain

Date de soutenance : 28/05/2015

Situation actuelle : recherche d'emploi

Nom du docteur : BARTHAS

Prénom du docteur : Florent

Date de soutenance : 02/07/2014

Situation actuelle : postdoctorant (Université de Yale, USA)

Nom du docteur : MEGAT

Prénom du docteur : Salim

Date de soutenance : 29/09/2014

Situation actuelle : postdoctorant (Université de Dallas, USA)

idem pour chaque docteurs issus de l'équipe

CONCERNANT LE SUJET PROPOSÉ

Titre : *(max 190 caractères, espaces compris)*

Evaluation des mécanismes d'action d'une nouvelle combinaison thérapeutique dans la douleur neuropathique

Projet : *(max 3990 caractères espaces compris, pas de caractères spéciaux)*

Ce projet de doctorat est en partenariat avec un industriel.

Les douleurs neuropathiques s'accompagnent d'un recrutement des cellules gliales et de mécanismes neuroinflammatoires associés. Des données récentes montrent que les traitements actuels des douleurs neuropathiques, antidépresseurs ou antiépileptiques, impactent indirectement ces mécanismes gliaux neuroinflammatoires. Cibler plus directement la communication gliale pourrait donc être bénéfique. Dans divers modèles animaux de douleurs soutenues à chroniques, une surexpression de protéines constituant les jonctions lacunaires, les connexines, a été observée. Ces protéines transmembranaires, enrichies dans les cellules gliales, sont impliquées dans la communication intercellulaire. Chez le rongeur, des inhibiteurs de connexines, ou leur délétion génétique, peuvent avoir un effet antinociceptif.

Le doctorant étudiera le mécanisme d'action d'un nouveau traitement dont l'un des composants ciblerait les jonctions lacunaires. Le programme de thèse s'articulera autour des objectifs suivants : 1) Validation de l'implication d'une connexine dans l'action de l'antidépresseur amitriptyline et dans celle du nouveau traitement sur la douleur neuropathique. Des souris génétiquement modifiées exprimant divers niveaux de la connexine étudiée seront soumises à un modèle de douleur neuropathique chronique. L'action de l'amitriptyline sera déterminée sur l'allodynie mécanique, permettant de relier l'effet comportemental obtenu au niveau d'expression de connexine. Ces expériences seront complétées par les mêmes études menées avec le nouveau traitement chez ces souris génétiquement modifiées, pour tester si effectivement les connexines sont essentielles au bénéfice thérapeutique du nouveau traitement. 2) Evaluation de l'impact du nouveau traitement sur les jonctions communicantes gliales en situation de douleur neuropathique. Pour comprendre l'effet du nouveau traitement sur les jonctions communicantes gliales, le doctorant combinera des approches moléculaires, immunohistochimiques et physiologiques.

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

L'impact du traitement chronique des souris neuropathiques sur l'expression des connexines sera ainsi testé sur tissus par immunohistochimie, ainsi que par Western blot pour avoir une semi-quantification des modifications éventuelles. Une approche physiologique complètera ces données. Par imagerie calcique, des cultures de cellules gliales provenant d'animaux contrôles, neuropathiques et neuropathiques traités chroniquement, permettront d'évaluer l'impact *in vivo* du nouveau traitement sur le couplage des cellules gliales par jonctions lacunaires. 3) Evaluation moléculaire globale du mécanisme d'action du nouveau traitement. Dans une situation de douleur neuropathique, les traitements nécessitent plusieurs jours avant de montrer leur pleine efficacité. Cela suggère la mise en place d'une plasticité cellulaire et moléculaire. Une étude globale du transcriptome par approche RNAseq (séquençage de l'ARN) sera appliquée par le doctorant pour avoir une vue globale de l'effet du nouveau traitement vs. amitriptyline chez les animaux avec douleur neuropathique. Cette expérience et les analyses bioinformatiques qui seront faites des résultats offriront une vision globale, sans à priori mécanistique, de l'action thérapeutique du nouveau traitement.

Compétences souhaitées : *(max 590 caractères, espaces et sauts de lignes compris)*

Master en Neurosciences, expérience souhaitée en biologie du comportement et connaissances souhaitées dans le domaine de la recherche sur la douleur et ses traitements.

Expertises qui seront acquises au cours de la formation : *(max 590 caractères, espaces et sauts de lignes compris)*

Expériences sur l'animal : formation à l'expérimentation animale, chirurgies sur le petit animal, comportement et tests nociceptifs, suivis de lignées transgéniques.

Physiologie : imagerie calcique à haute définition temporelle.

Biologie moléculaire et cellulaire : RNAseq, PCR, Western blot, immunohistochimie.

Mot clé (servira pour la consultation des sujets) : *(max 40 caractères, espaces compris)*

Neurosciences, Douleur, Traitements.

PUBLICATIONS MAJEURES DE L'ÉQUIPE RELATIVES AU SUJET AU COURS DES 3 DERNIÈRES ANNÉES. SI NOUVEAU SUJET SANS PUBLICATION, MERCI D'INDIQUER 3 PUBLICATIONS RÉCENTES DU DIRECTEUR DE THESE.

1) Bohren Y, Tessier LH, Megat S, Petitjean H, Hugel S, Daniel D, Kremer M, Fournel S, Hein L, Schlichter R, Freund-Mercier MJ, Yalcin I, Barrot M (2013) Antidepressants suppress neuropathic pain by a peripheral beta2-adrenoceptor mediated anti-TNFalpha mechanism. **Neurobiol Dis** 60:39-50.

2) Barthas F, Sellmeijer J, Hugel S, Waltisperger E, Barrot M, Yalcin I (2015) The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. **Biol Psychiatry** 77:236-245.

3) Kremer M, Yalcin I, Nexon L, Wurtz X, Ceredig RA, Daniel D, Hawkes RA, Salvat E*, Barrot M* (2016) The antiallodynic action of pregabalin in neuropathic pain is independent from the opioid system. **Mol Pain** 12:1744806916636387.

CONTRATS DE L'ÉQUIPE *(max 140 caractères, espaces et sauts de lignes compris)*

FRM 2014-2017 ; NARSAD 2016-17 ; SATT Conectus 2016-2017 ; ANR 2016-2020.

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

Partie à rédiger en anglais :

TOPIC

Title : Evaluation of the mechanism of action of a new therapeutic combination against neuropathic pain.

Project : *(max 3990 caractères espaces compris, pas de caractères spéciaux)*

This PhD project is in collaboration with a private company.

The recruitment of glial cells and associated neuroinflammatory mechanisms accompany neuropathic pain. Recent data suggest that present neuropathic pain treatments (antidepressants, anticonvulsants) have an impact on these glial neuroinflammatory mechanisms. Targeting glial communication might thus be beneficial. In various models of sustained/chronic pain, there is an overexpression of connexins, proteins of gap junctions that are enriched in glial cells and are implicated in intercellular communication. In rodents, blockers of connexins or their genetic deletion can have antinociceptive action.

The student will study the mechanism of action of a new treatment, one of its components potentially targeting gap junctions. The program will be developed around 3 objectives: 1) Validate the role of a connexin in the action of the antidepressant amitriptyline and of the new treatment in neuropathic pain. Genetically modified mice expressing various levels of the studied connexin will be subjected to neuropathic pain, and the action of amitriptyline will be tested on mechanical allodynia in order to relate the behavioral impact to the level of connexin expression. These experiments will also be conducted with the new treatment to test whether connexins are essential to it. 2) Assess the impact of the new treatment on gap junction in a context of neuropathic pain. To understand the impact of the new treatment on gap junctions, the student will combine molecular, immunohistochemical and physiological approaches. The impact of chronic treatment of mice with neuropathic pain on connexin expression will be assessed by immunohistochemistry and Western blot. Calcium imaging on glial cells from control, neuropathic and neuropathic/treated mice will allow studying the in vivo impact of the new treatment on glial cell coupling through gap junctions. 3) Assess the global molecular impact of the new treatment. In a context of neuropathic pain, treatments require a few days to display efficacy. This suggests the presence of molecular and cellular plasticity. An analysis of the transcriptome through RNAseq will be used to test the effect of the treatment and provide a global view of the mechanism leading to the therapeutic action.

Wished skills : *(max 590 caractères, espaces et sauts de lignes compris)*

Master in Neurosciences required, experience in behavioral studies and knowledge in pain research and pain treatment research preferred.

Expertises which will be acquired during the training : *(max 590 caractères, espaces et sauts de lignes compris)*

Animal experiments: training (level1) to animal experimentation, small animal surgery, nociceptive tests, management of a transgenic line.

Physiology: high definition calcium imaging.

Molecular and cellular biology: RNAseq, PCR, Western blot, immunohistochemistry.

Key word : *(max 40 caractères, espaces compris)*

Neuroscience, Pain, Treatment.

Commentaires éventuels pour l'Ecole Doctorale *(max 590 caractères, espaces et sauts de lignes compris)*

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

Ce projet fait l'objet d'une demande de contrat doctoral Cifre de la part de l'entreprise Theranexus. Le début du contrat serait le 01/10/2016.