

A l'aube de nouveaux biomarqueurs de la douleur chronique

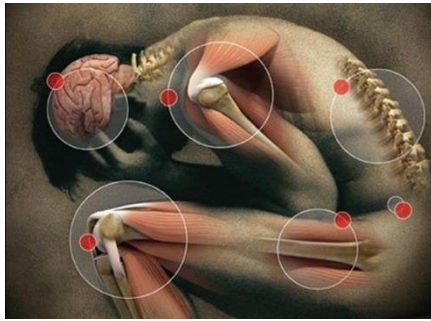


Bertrand Léger, Camille Dayer, Joane Le Carré et toute l'équipe «Activité et douleur»

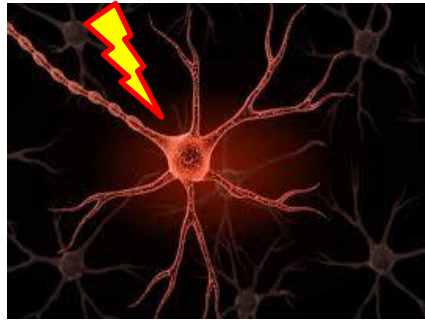
3^{ème} journée valaisanne de recherche translationnelle en réadaptation

Clinique romande de réadaptation
Sion, jeudi 16 avril 2015

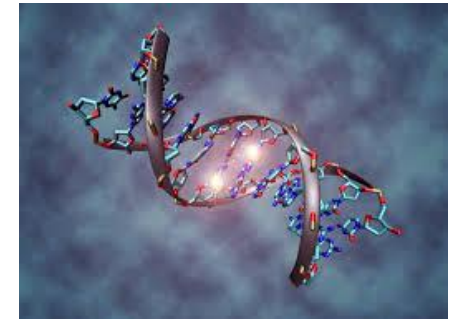
Adaptations moléculaires à la douleur



Douleurs chroniques
+
Allodynie
Hyperalgésie
Dépression
Anxiété



Lésions



Adaptations
cellulaires et
moléculaires



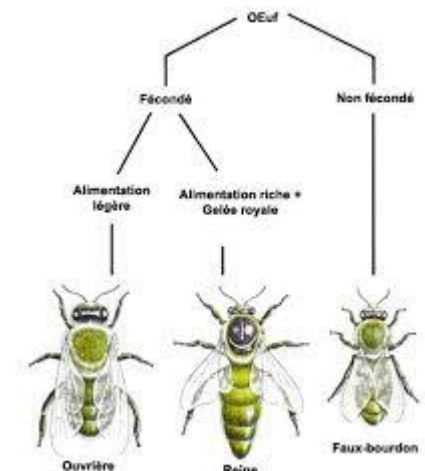
**COMPRÉHENSION
INCOMPLÈTE**

**DÉVELOPPEMENT ET
MAINTENANCE DE LA
DOULEUR**

Quelles sont ces adaptations?

1. MODIFICATIONS EPIGÉNÉTIQUES

- Défini en 1942 par le généticien anglais Waddington
- Branche de la biologie étudiant les implications entre les systèmes « *gènes + environnement* » (*phénotype*)
- Il n'y a **pas de modification** du code génétique (\neq mutations)
- Méthylation, acétylation



Dogme central de la biologie moléculaire

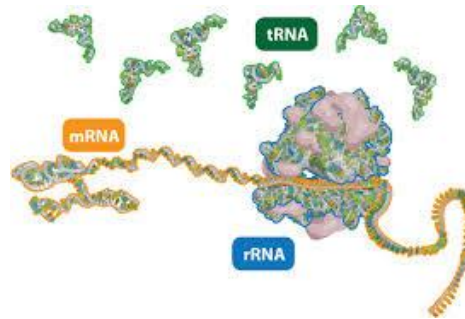


ADN

MÉTHYLATION



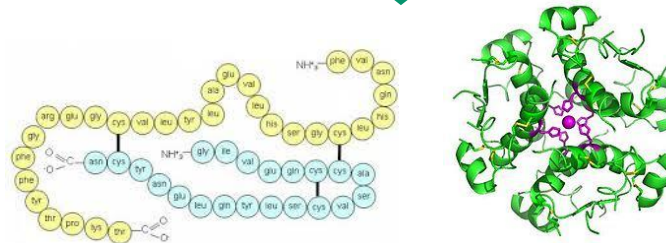
Transcription



ARN



Traduction

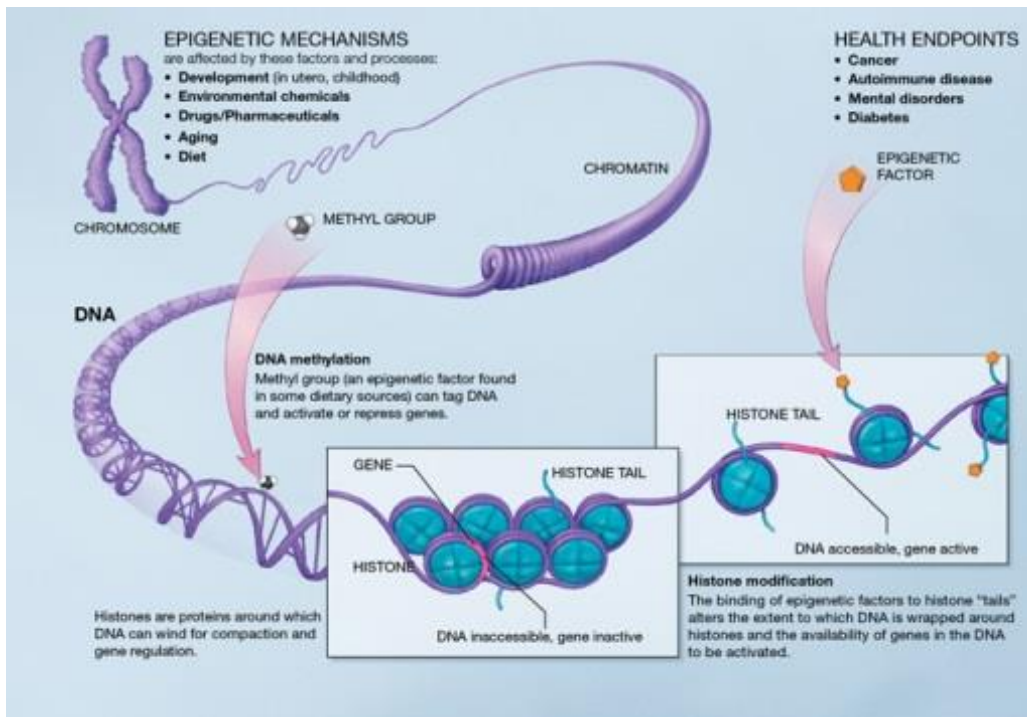


PROTÉINE

Modifications épigénétiques: comment ça marche?

MÉTHYLATION

- Processus qui inhibe la transcription.
- Phénomène réversible et hautement régulé.



- Une faible méthylation induit une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène.

Quelles sont ces adaptations? (suite)

2. MICROARNs

- Petites séquences d'ARN de 19-21 nucléotides de long
- Identifiés au début des années 1990 et caractérisés en 2001
- Présents chez toutes les espèces animales et végétales
- Leur séquence est très conservée au cours de l'évolution
- En 2014 1872 microRNAs ont été répertoriés chez l'homme.

Dogme central de la biologie moléculaire



ADN

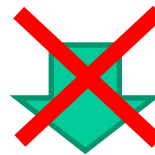


Transcription

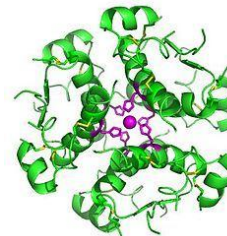
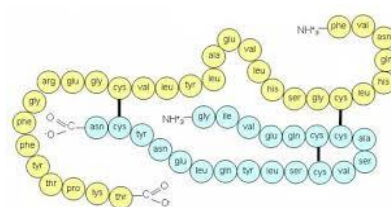


ARN

MICRORNAS

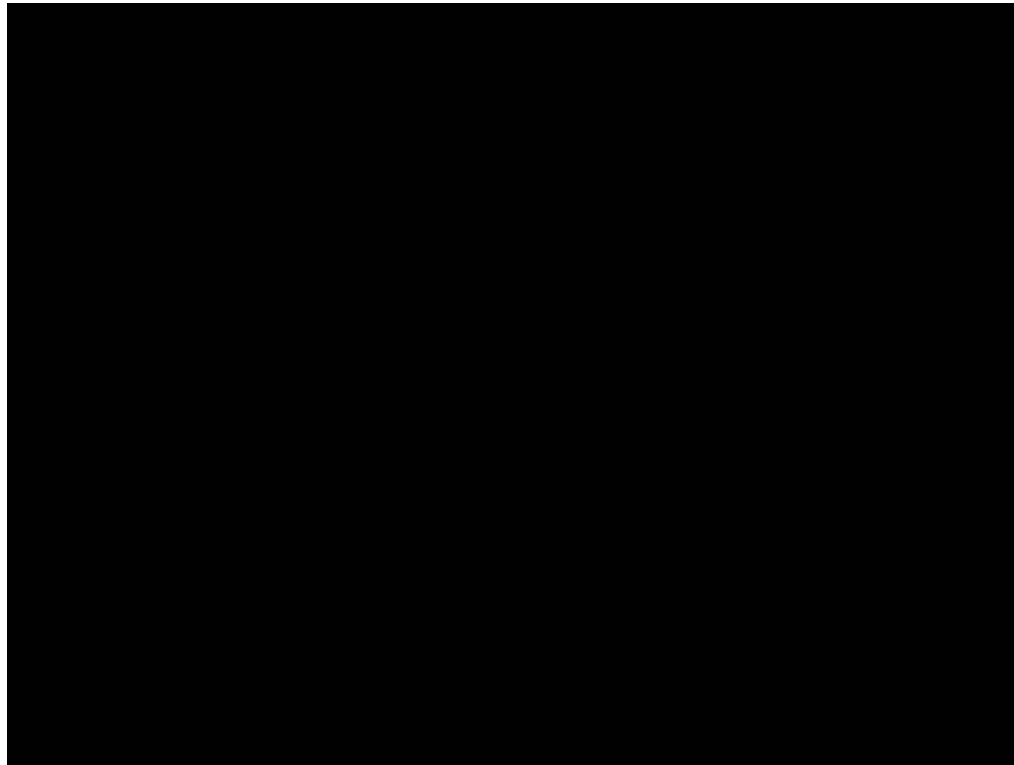


Traduction



PROTÉINE

Mode d'action des microARN



Adaptations moléculaires et modèles de douleur chronique

Ce qui est bien connu

- Association claire entre ces adaptations moléculaires et la douleur
- Notion de plasticité du système nerveux

Quelques limitations...

- Etudes sur des modèles animaux
- Localisation tissulaire (cortex, thalamus, spinal cord...) => difficile d'«accès»

Nos travaux

Projet «Méthylation»

Projet «MicroARNs»

But:

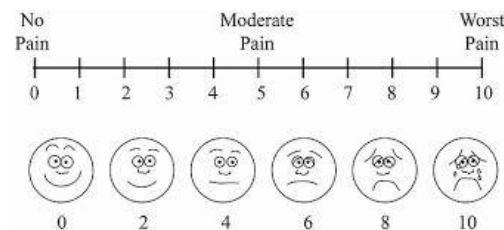
CARACTÉRISER LA DOULEUR

1. Aide au diagnostic pour le clinicien
=> meilleure prise en charge
 - Biomarqueurs des différents types de douleur (neuropathique, nociceptive, mixte)



2. Fournir des outils objectifs pour mesurer l'évolution de la douleur

- Tests diagnostics



3. Définir des cibles thérapeutiques afin d'améliorer les traitements.

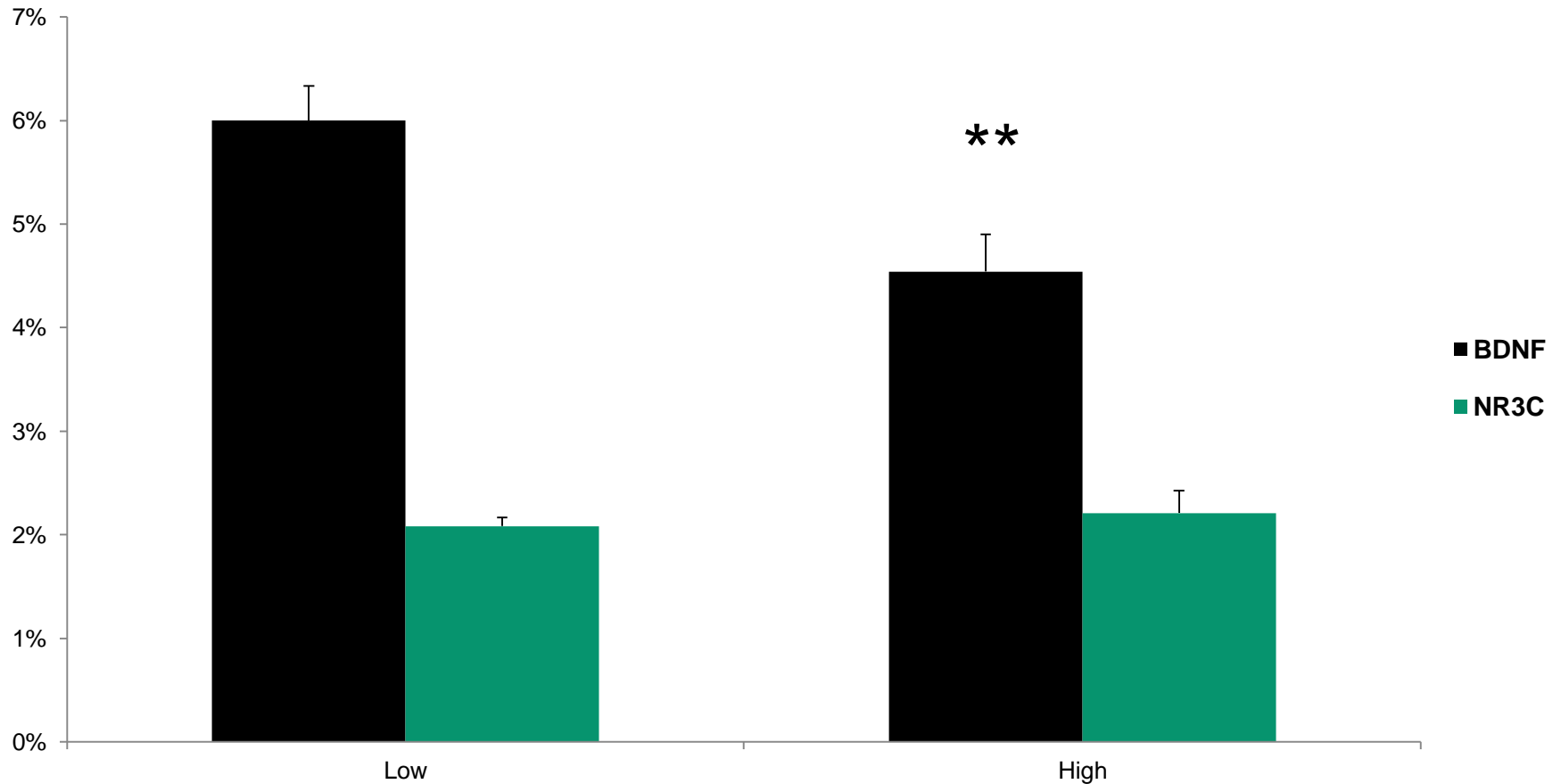


Projet «Méthylation»

- En collaboration avec l'Université de Genève (Prof. Ariane Giacobino)
- Etude pilote (24 patients, âge moyen 41ans, 7 femmes)
- Prise de sang
- Analyses du pourcentage de méthylation sur les promoteurs des gènes BDNF et NR3C.
- Analyses du degré de méthylation de certains sites spécifiques (CpG)
- **Question:** *Est-ce que le degré de méthylation dépend de la sévérité de la douleur?*

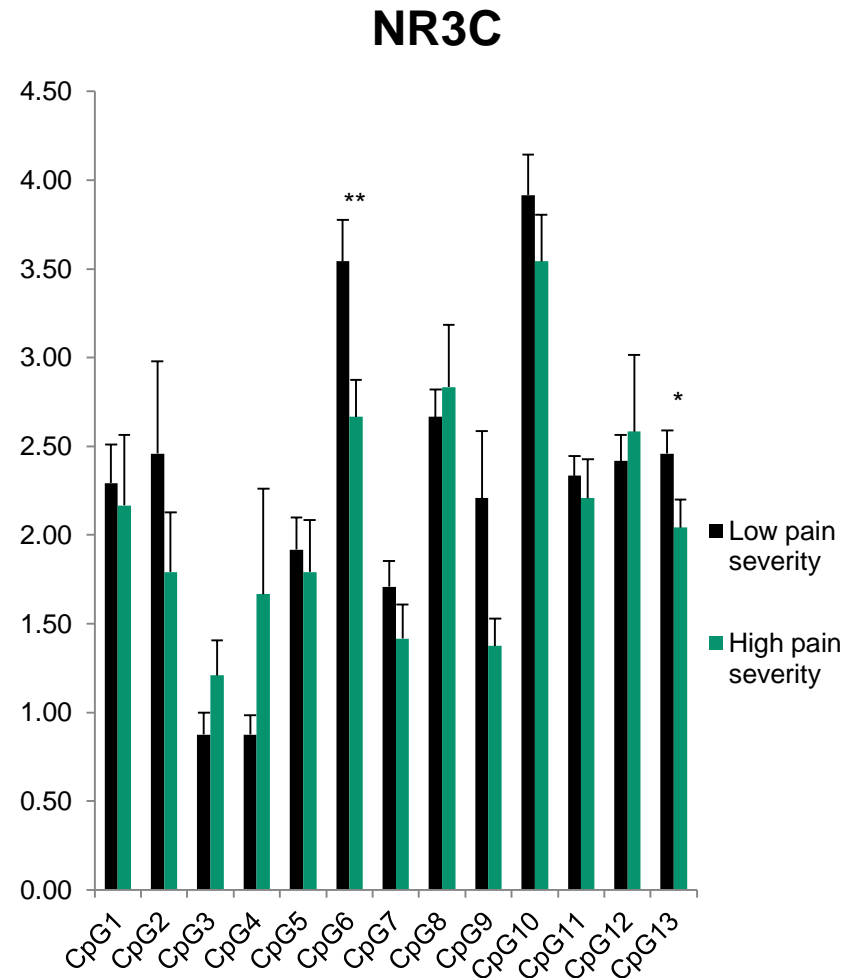
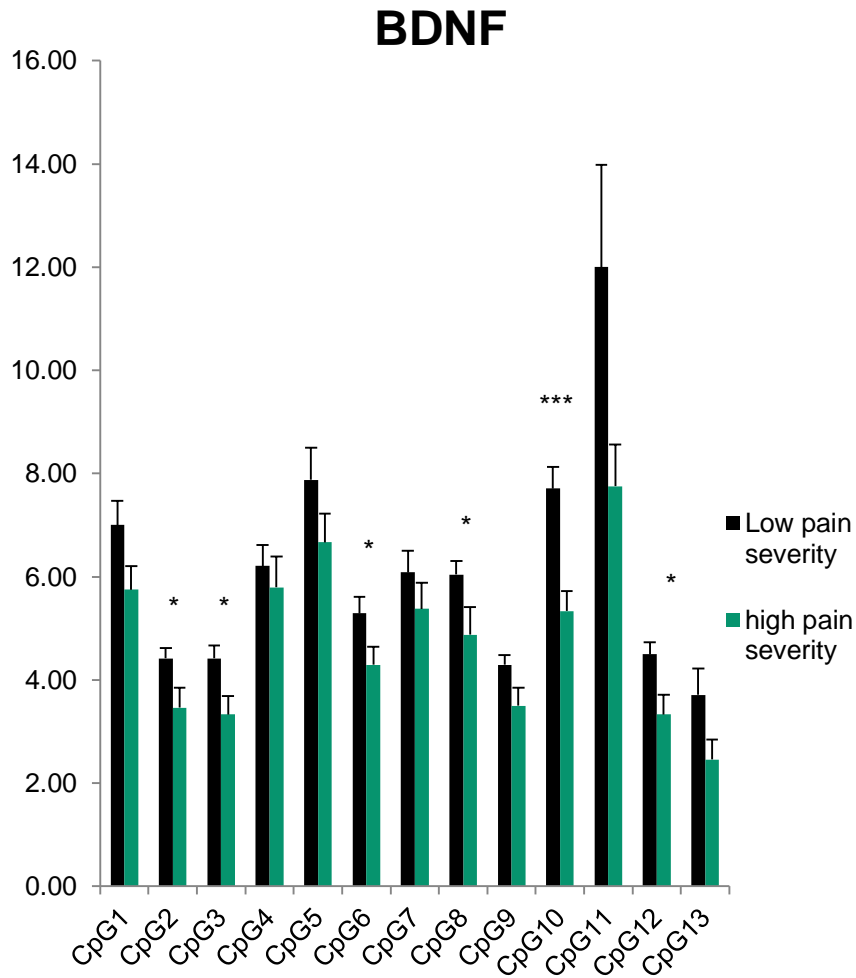
Résultats : Pourcentage de méthylation

Percentage of methylation



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ Low vs. High severity score

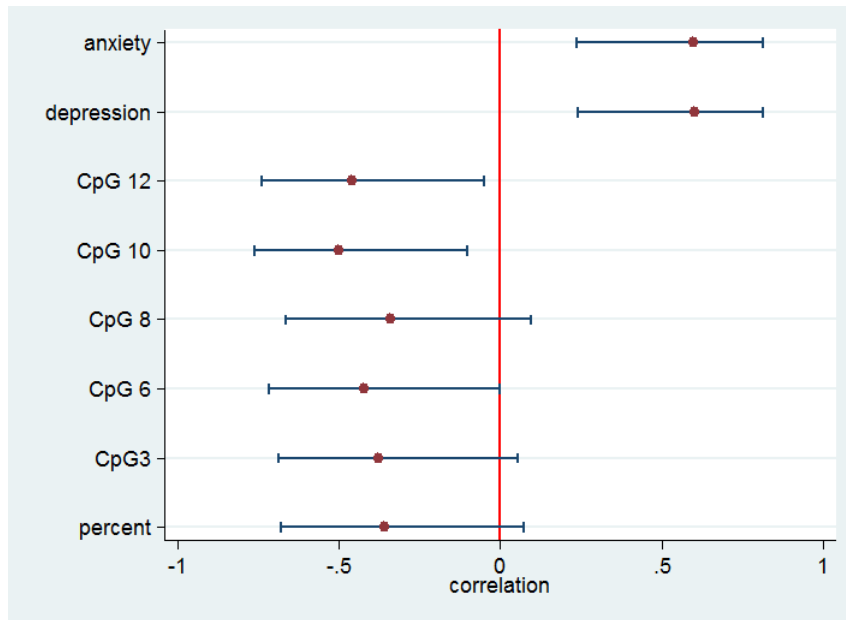
Résultats : «CpG methylation» sites



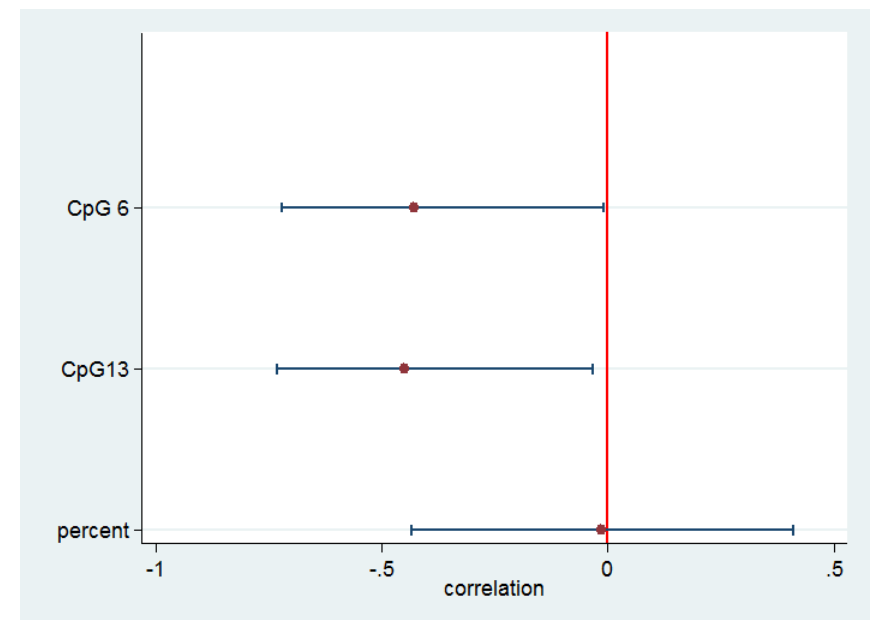
* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001 Low vs. High severity score

Résultats : Associations avec la sévérité de la douleur

BDNF



NR3C

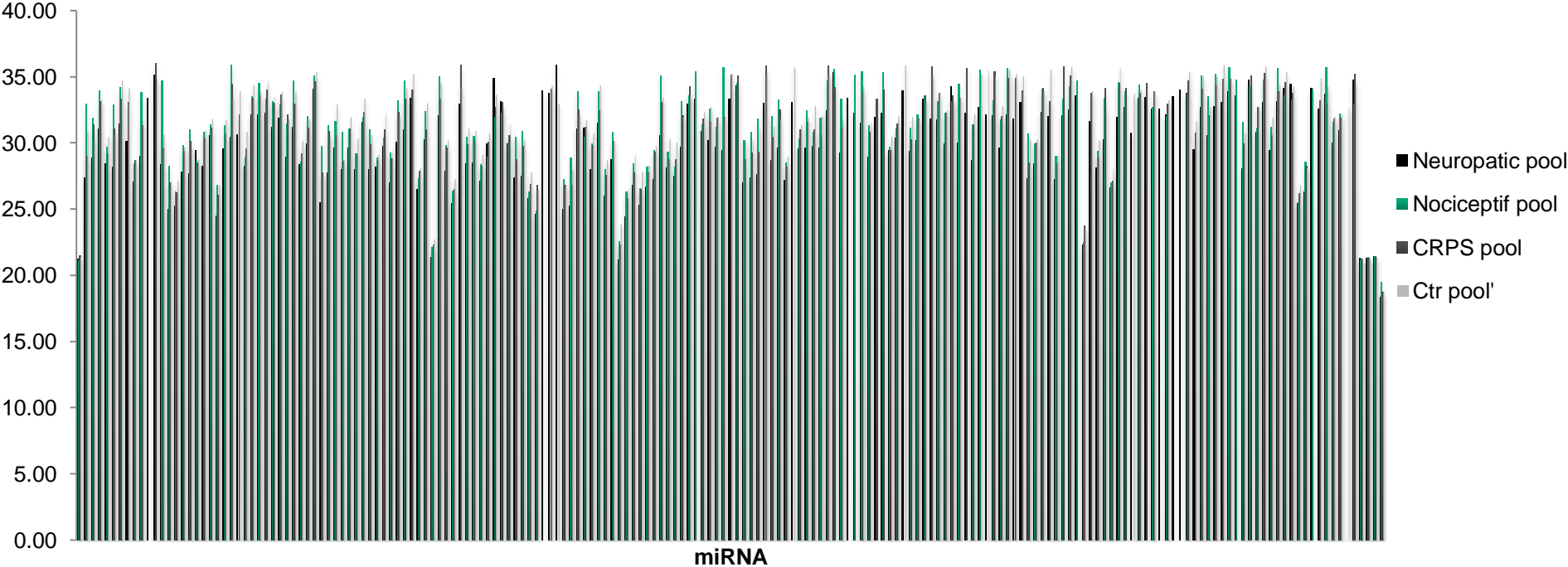


Projet «microARN»

- En collaboration avec l'EPFL (Dr. Gerardo Turcatti)
- 100 sujets recrutés à la CRR
- 4 groupes : nociceptif,
neuropathique,
mixte (CRPS),
contrôle.
- Prise de sang
- Analyses des microARNs circulants.
- **Question:** *Est-ce que le niveau d'expression de certains microARNs est associé à un type particulier de douleur chronique?*

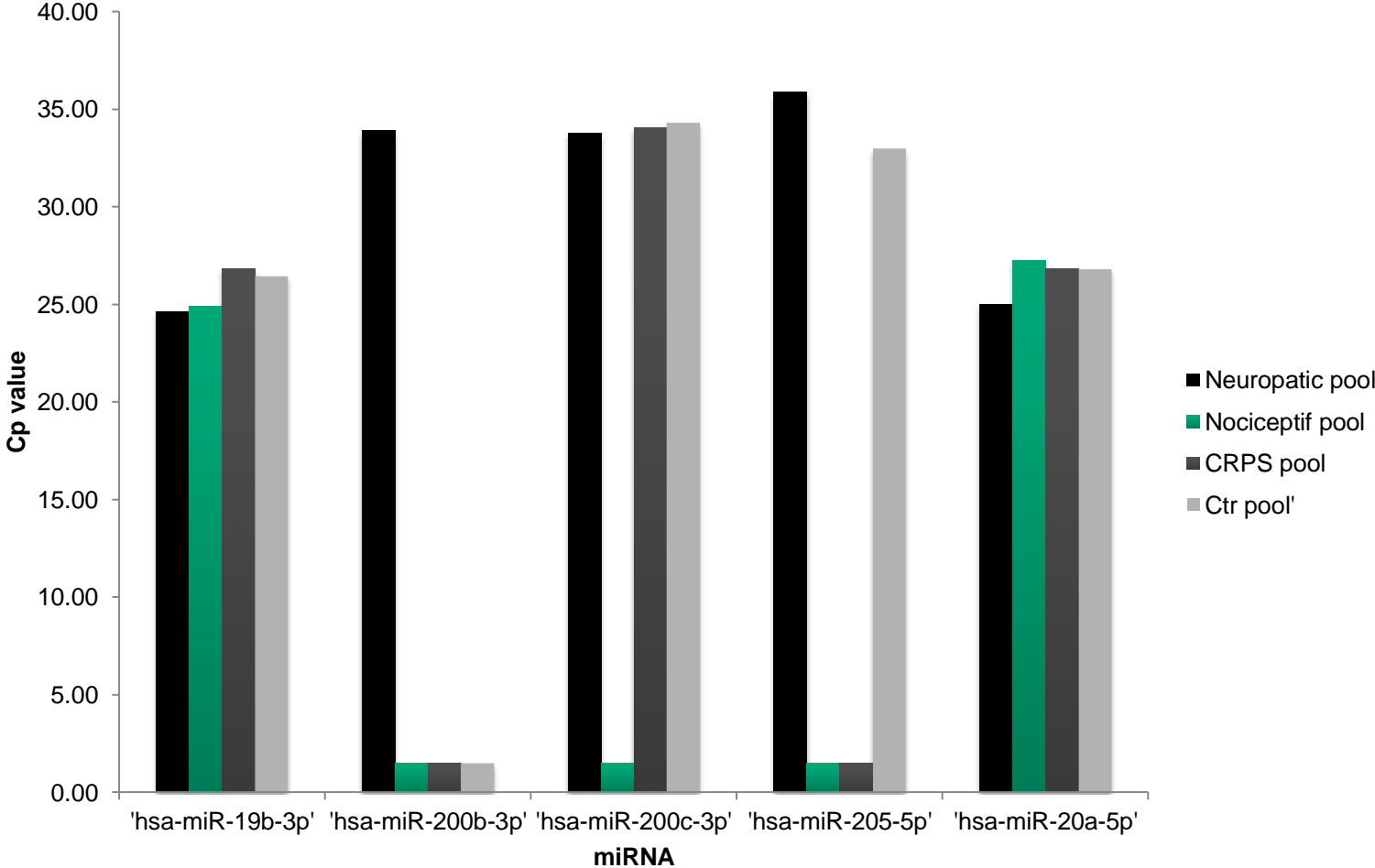
Résultats

Selected miRNA chart



Résultats

Zoom on interesting miRNA



Merci de votre attention

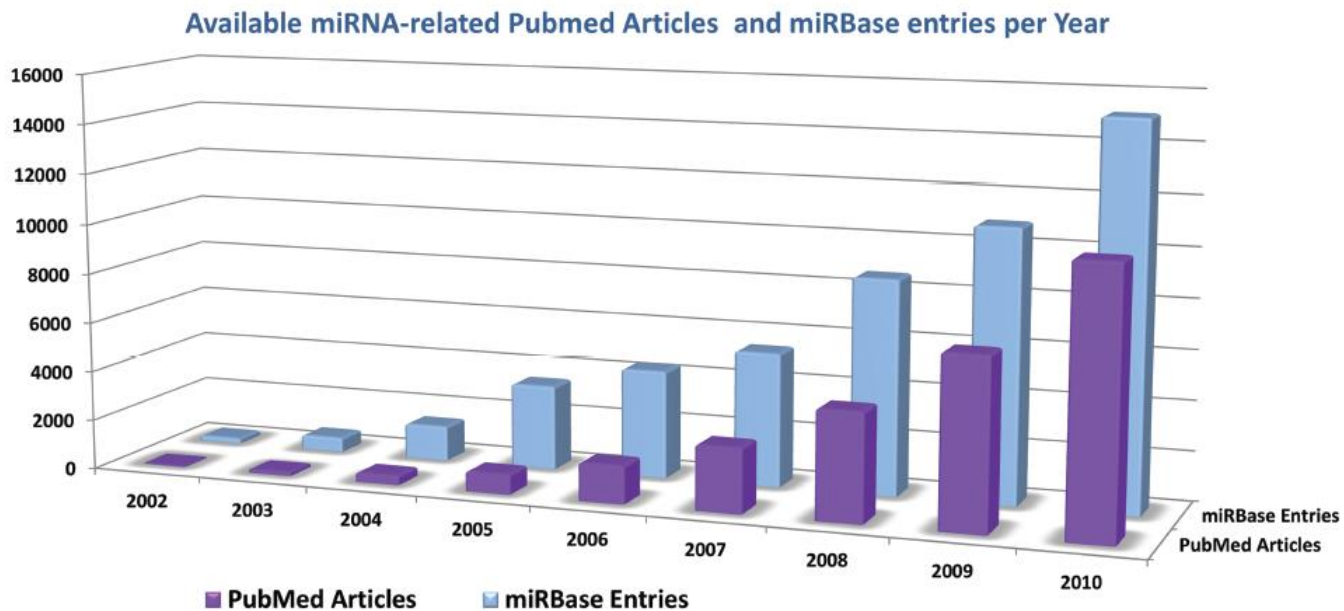


Figure 1. The annual growth of miRNA-related publications in PubMed and the number of entries in miRBase database.

Vergoulis et al. , 2011