

Chemokine & Pain

Neurosciences, neurologie et psychiatrie 2006



Chimiokine et douleur chronique

Coordinateur: S. Melik Parsadaniantz

Partenaire: M. Pohl

Contexte

La douleur chronique, considérée comme une vraie pathologie invalidante, représente un fardeau socio-économique dans les pays industrialisés. Bien qu'un certain nombre de médicaments anti-douleur soient disponibles sur le marché, nous devons malheureusement constater que certains syndromes douloureux chroniques échappent en grande partie à ces traitements. Ce relatif échec thérapeutique affecte considérablement la qualité de vie des patients. Dans le contexte de recherche de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques, il est récemment apparu que les chimiokines (protéines impliquées dans l'attractivité des cellules immunes) joueraient un rôle direct, au niveau spinal, dans la génération et le maintien des douleurs. A l'appui de cette hypothèse, notre laboratoire avait initialement démontré que : (1) l'expression de la chimiokine MCP-1/CCL2 et de son récepteur CCR2, présente dans les neurones spinaux à l'état physiologique, était fortement altérée en condition pathologique (2) Le MCP-1/CCL2 inhibe rapidement la réponse électrique de neurones spinaux induite par le GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur de l'information nociceptive).

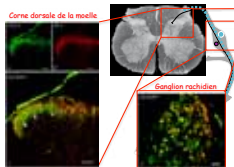
Objectifs

Ainsi au niveau spinal, la chimiokine MCP-1/CCL2 faciliterait la transmission de l'information nociceptive. Ce programme de recherche avait pour but de caractériser de manière détaillée l'implication de la chimiokine MCP-1/CCL2 dans les mécanismes de transduction de l'information nociceptive dans les conditions normale et pathologique.

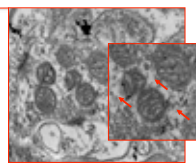
Principaux résultats

CCL2/CCR2 et modulation de l'information nociceptive chez l'animal naïf

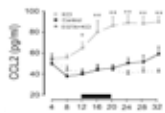
Mise en évidence de la localisation immunohistochemique de la chimiokine MCP-1/CCL2 dans les voies nociceptives



Localisation de MCP-1/CCL2 dans des vésicules de sécrétion dans une terminaison de fibre afférente primaire

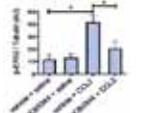


Mise en évidence d'une neurosécrétion de la chimiokine MCP-1/CCL2 dans la moelle épinière

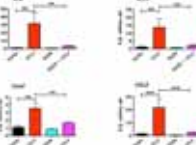


Expériences de perfusion de tranches de corne dorsale de moelle épinière

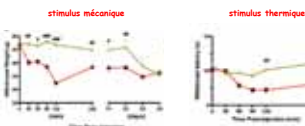
L'injection intrathécale de la chimiokine MCP-1/CCL2 induit la phosphorylation de la voie ERK (marqueur de la sensibilisation spinale)



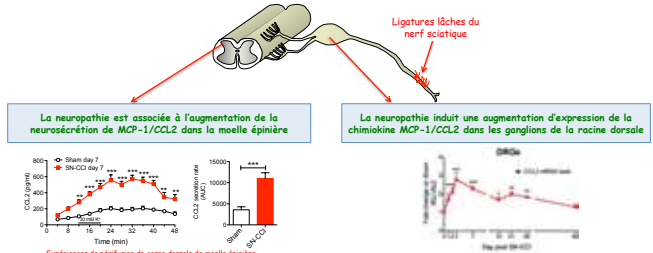
L'injection intrathécale de la chimiokine MCP-1/CCL2 induit l'expression de marqueurs proinflammatoires dans la corne dorsale de la moelle épinière



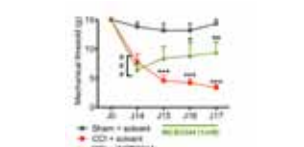
L'injection intrathécale de la chimiokine MCP-1/CCL2 augmente la sensibilité à un stimulus mécanique et thermique



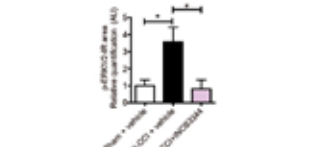
Effet du blocage du récepteur CCR2 dans un modèle préclinique de douleur neuropathique périphérique (constriction chronique du nerf sciatique [SN-CCI])



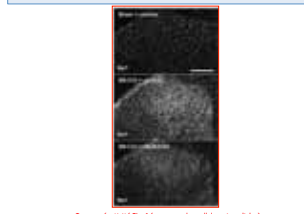
L'administration intrathécale d'un antagoniste CCR2 (INCB3344) atténue l'hyper-sensibilité aux stimulations mécaniques qui se développe après la lésion du nerf sciatique



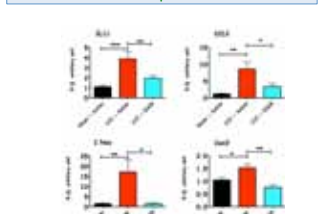
L'injection intrathécale d'un antagoniste CCR2 (INCB3344) inhibe la phosphorylation de la voie ERK induite au niveau de la corne dorsale de la moelle lors d'une neuropathie



L'injection intrathécale de l'antagoniste CCR2 (INCB3344) atténue l'activation microgliale induite dans la corne dorsale de la moelle lors d'une neuropathie



L'administration intrathécale de l'antagoniste CCR2 (INCB3344) reverse l'expression normale de marqueurs proinflammatoires induite dans la corne dorsale de la moelle lors d'une neuropathie



Conclusion

L'ensemble de ce travail montre clairement que la chimiokine MCP-1/CCL2 possède toutes les caractéristiques d'un neuromédiateur impliqué dans la modulation de l'information nociceptive. En outre l'utilisation d'un antagoniste sélectif du récepteur CCR2 (INCB3344) dans un modèle préclinique de douleur neuropathique, nous a permis de démontrer que le récepteur de la chimiokine MCP-1/CCL2 pourrait constituer une cible thérapeutique à fort potentiel dans le traitement de douleurs chroniques de nature neuropathique.

Perspectives

- Définir le rôle de la chimiokine MCP-1/CCL2 (d'origine neurogène) dans les interactions entre cellules immunitaires et neurones sensoriels impliquées dans les mécanismes d'initiation et de pérennisation de la douleur neuropathique.
- Apporter les bases pharmacologiques pour l'utilisation d'antagoniste du récepteur CCR2 comme cible thérapeutique potentielle dans le traitement de douleurs neuropathiques.

Publications dans le cadre du contrat

• Van Steenwinckel J, Reaux-Le Goazigo A, Pommier B, Mauborgne A, Dansereau MA, Kitabgi P, Sarret P, Pohl M, Melik Parsadaniantz S (2011) CCL2 Released from Neuronal Synaptic Vesicles in the Spinal Cord Is a Major Mediator of Local Inflammation and Pain after Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci* 31:5865-5876.

• Abboudie C, Bhargava S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White FA (2009) Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev* 60:125-134.

• Gosselin RD, Dansereau MA, Pohl M, Kitabgi P, Beaudet N, Sarret P, Melik Parsadaniantz S (2008) Chemokine network in the nervous system: a new target for pain relief? *Curr Med Chem* 15:2856-2872.

• Dansereau MA, Gosselin RD, Pohl M, Pommier B, Mechighel P, Mauborgne A, Rostene W, Kitabgi P, Beaudet N, Sarret P, Melik-Parsadaniantz S (2008) Spinal CCL2 pronociceptive action is no longer effective in CCR2 receptor antagonist-treated rats. *J Neurochem* 106:757-769.

• Rostene W, Kitabgi P, Parsadaniantz SM (2007) Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nature Rev Neurosci* 8:895-903.

CONTACT :

s.melik-parsadaniantz@inserm.fr

