

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Hétéromères des récepteurs dopamine-glutamate chez la souris et l'homme : un candidat moléculaire ciblable à l'intersection de l'addiction et des facteurs de risque
Coordonnateur scientifique du projet	Peter VANHOUTTE Laboratoire Neurosciences Paris-Seine ; CNRS/UMR8246 ; INSERM/UMRS-1130
Référence de l'appel à projets (année)	Lutte contre les addictions aux substances psychoactives – Addictions 2019

1) Contexte et objectifs du projet

L'addiction est un trouble psychiatrique caractérisé par la recherche et la consommation compulsive de drogues malgré des conséquences néfastes et un taux élevé de rechute après abstinence. Les comorbidités entre addiction et les troubles de l'humeur sont fréquentes puisqu'environ 50% des individus souffrant d'une pathologie développe aussi l'autre. Ainsi, il a été proposé que les altérations cérébrales sous-jacentes aux addictions et aux troubles de l'humeur, comme la dépression, puissent partager des mécanismes partiellement communs. Lors de notre candidature à l'APP-Addiction 2019, nos recherches en cours suggéraient que l'hétéromérisation (interaction physique) des récepteurs de la dopamine et du glutamate puisse constituer une signature moléculaire commune à l'addiction et à la dépression, expliquant potentiellement la forte prévalence de comorbidités entre ces deux pathologies.

OBJECTIFS

- 1) Étudier le rôle des hétéromères entre les récepteurs de la dopamine de type 1 (D1R) ou de type 2 (D2R) avec les récepteurs du glutamate (GluR) dans les altérations pathologiques induite par la cocaïne et la morphine.
- 2) Déterminer si le blocage de ces hétéromères atténue les adaptations pathologiques observées dans des modèles précliniques (chez le rongeur) d'addiction et de dépression.
- 3) Analyser l'impact du blocage de ces hétéromères dans les comportements guidés par une récompense naturelle, telle que la nourriture.

2) Méthodologies utilisées

Nous avons utilisé des modèles de ces deux pathologies chez la souris (modèles précliniques) mais également des tissus post-mortem humains issus de sujets sains et de sujets avec un historique d'addiction et de dépression. Nous avons combiné des études comportementales à la détection d'interactions entre ces récepteurs dans le cerveau. Nous avons également développé des approches permettant de bloquer ces interactions dans le cerveau afin de tester l'impact de cette manipulation sur les réponses cellulaires et comportementales caractéristiques de l'addiction et de la dépression.

3) Principaux résultats

- Aussi bien chez la souris que chez l'homme, l'apparition des symptômes caractéristiques de l'addiction de la dépression est associée à une augmentation des interactions entre récepteurs de la dopamine et du glutamate (DAR et les GluR).
- Inhiber les interactions D1R-GluR ou D2R-GluR localement dans le cerveau prévient le développement ou le maintien au cours du temps des altérations cellulaires, moléculaires et comportementales induites par la cocaïne et la morphine.
- Bloquer les interactions D1R-GluR procure également des effets anti-dépresseurs robustes.
- Cibler ces interactions n'impacte pas les comportements guidés par une récompense naturelle.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Nous montrons ici que cibler les interactions entre ces récepteurs présente un potentiel thérapeutique, non seulement pour l'addiction et la dépression, mais potentiellement pour tous les troubles psychiatriques associées à des dysfonctions de la dopamine et du glutamate. Les résultats obtenus durant ce projet nous ont permis de renforcer nos hypothèses et de démarrer un projet qui combine la chimie et les neurosciences dans le but de développer des molécules facilement administrables en périphérie et qui permettraient de bloquer les interactions entre ces récepteurs dans le cerveau afin d'atténuer les symptômes associés à l'addiction et à la dépression.