

## Stage de Master 2

# Modélisation de la dynamique d'interactions du récepteur NMDA dans le remodelage vasculaire conduisant à l'Hypertension Artérielle Pulmonaire

### Contexte du projet

L'hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) est une maladie rare associ e à une forte morbidité et mortalité malgré les traitements disponibles, qui sont essentiellement vasodilatateurs alors que c'est précisément un mécanisme de remodelage vasculaire pulmonaire qui est la cause de l'augmentation de pression dans le poumon. Partie de rien, avec juste l'idée de la cible, l'ambition de l'équipe de Sylvia Cohen-Kaminsky à l'Inserm UMR\_S999/Université Paris Saclay, était de proposer un nouvel actif pour un traitement transformant (disease modifier) de l'HTAP, centré sur les mécanismes de remodelage vasculaire pulmonaire. Avec 3 millions d'euros levés de fond (LabEx LERMIT, ANR NUTS, FRM, SATT Paris Saclay) l'équipe a développé une innovation de rupture qui repose sur (1) la découverte du récepteur NMDA (NDMAR), essentiellement connu dans le système nerveux central, comme cible inattendue dans le remodelage vasculaire conduisant à l'HTAP (*Dumas & al Circulation 2018*) et (2) la mise au point d'un candidat médicament « first-in-class », antagoniste sélectif du récepteur NMDA périphérique sans effets centraux, protégé par 3 familles de brevets délivrés mondialement, et dont le mécanisme d'action validé en pré-clinique *in vivo* cible le remodelage vasculaire pulmonaire. La start-up ALSYMO crée le 1<sup>er</sup> septembre 2022 se projette aujourd'hui vers le développement r glementaire et clinique du premier actif de son pipeline, ciblant les NMDAR périphériques. Ses premiers atouts : une licence exclusive mondiale n goci e avec la SATT pour l'utilisation de son candidat médicament first-in-class, un projet Lauréat du concours i-Lab 2021 et nomin  pour le Prix Galien 2021 et 2022.

### Rationnel

Le ciblage du NMDAR dans l'HTAP représenterait une avanc e majeure dans le traitement de l'HTAP. D'abord, parce que cette cible est impliqu e dans le remodelage vasculaire pulmonaire conduisant à l'HTAP avec un mécanisme inédit. Ensuite, parce que cette cible présente un avantage certain par rapport à tous les autres concurrents en cours de développement. En effet, une approche de biologie systémique en cours à l'Inserm UMR\_S999, bas e sur la construction et l'intégration des bases de connaissance du NMDAR (provenant essentiellement du système nerveux central) et de l'HTAP, a révélé que le NMDAR est engagé (phosphorylé) et activé en aval - et au carrefour- de nombreuses voies connues de l'HTAP. Le NMDAR s'avère être un nœud à très forte connectivité, ce qui atteste son importance en tant que cible, et ce qui suggère que le NMDAR constitue un hub moléculaire au carrefour des voies de l'HTAP. Le NMDAR étant en aval de toutes ces voies, on peut émettre l'hypothèse que le ciblage du NMDAR va toucher à la fois toutes ces voies activ es dans l'HTAP (décuplant l'efficacité), sans toucher les acteurs majeurs de ces voies impliqués dans des fonctions importantes par ailleurs (augmentant la sécurité). Le non-passage de la BHE du candidat médicament devrait participer à son innocuité (pas d'effets centraux, fonctions cognitives pr serv es). Cependant le réseau moléculaire construit est statique et non dynamique, et ne permet pas de tester/prédire *in silico* l'importance du NMDAR en tant que hub moléculaire et les conséquences de son ciblage, sur les voies connues de l'HTAP.

### Objectifs

L'enjeu est de concevoir un modèle du réseau de l'interactome impliquant NDMAR dans les voix causales du remodelage vasculaire (progression de la maladie) manipulable par un outil thérapeutique amenant à la guérison de l'HTAP par une analyse de contrôlabilité. Le stage comporte 2 parties distinctes : 1) La synthèse du réseau moléculaire impliquant NDMAR, 2) une analyse de contrôlabilité pour étudier les voix causales impliqu es dans le remodelage vasculaire et ses implications phénotypiques.

L'interactome comprenant le NMDAR et les voies de l'HTAP identifi e comprend 344 entités/noeuds, 1000 voies de signalisation et 8500 interactions. Cette analyse portera sur un sous ensemble de ces n oeuds qu'il faudra sélectionner en fonction de leur pertinence fonctionnelle dans le méchanisme de remodelage. Sur ce modèle de réseau, nous évaluerons ensuite les conséquences de l'effet d'un antagoniste des NMDAR afin de modéliser son méchanisme d'action sur les voies connues de l'HTAP connectées au NMDAR.

## Méthodologie & Profil du candidat

Le cadre théorique choisi sera les réseaux Booléens, constituant un cadre reconnu de modélisation de l'interactome. Le stagiaire utilisera la plateforme ACTONET d evvelopp ee au sein de l'équipe COSMO pour la synthèse et l'analyse de contrôlabilité. Le candidat attendu aura une double compétence dans les domaines de la biologie et de la modélisation. Une connaissance sur les maladies pulmonaires et les réseaux Booléens serait appréciée mais n'est pas requise pour la candidature.

## Résultats attendus et perspectives

Il est attendu de ce travail un modèle dynamique de l'interaction du NMDAR avec les voies principales du remodelage vasculaire conduisant à l'HTAP et la modélisation du méchanisme d'action d'antagonistes du NMDAR en tant que hub moléculaire à la croisée de ces voies. Une telle démonstration pourrait donner un avantage compétitif au NMDAR comme acteur majeur du remodelage vasculaire conduisant à l'HTAP.

## Encadrants

- Sylvia Cohen-Kaminsky Directrice de Recherche CNRS, INSERM UMR\_S999 – Université Paris Saclay  
[sylvia.cohen-kaminsky@universite-paris-saclay.fr](mailto:sylvia.cohen-kaminsky@universite-paris-saclay.fr)
- Franck Delaplace Professeur Laboratoire IBISC Université Paris Saclay – Univ. Evry  
[franck.delaplace@univ-evry.fr](mailto:franck.delaplace@univ-evry.fr)

## Bibliographie

DUMAS S.J, G. BRU-MERCIER, A. COURBOULIN, M. QUATREDENIERS, C. R UCKER-MARTIN, F. ANTIGNY, B. NAKHLEH M, RANCHOUX, E. GOUADON, M. VINHAS M, VOCELLE, N. RAYMOND, P. DORFM ULLER, E. FADEL, F. PERROS, M. HUMBERT, S. COHEN-KAMINSKY. Vascular NMDA receptor activation promotes arterial remodelling and pulmonary hypertension, *Circulation* 2018,137:2371-2389.

Top 1% de la spécialité, cit e F1000 <https://f1000.com/prime/732674650#>

Editorial associé <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844072>,

Podcast avec l'Editeur : *Circulation on the Run* <https://circulation.libsyn.com/circulation-may-29-2018-issue>

Lettre Innovation du CNRS 18/11/2021: Un candidat médicament pour soigner l'hypertension artérielle pulmonaire  
<https://www.cnrs.fr/lettre-innovation/actus.php?numero=803>

Revue de presse CNRS et INSB 19/02/2018 : Le récepteur NMDA, une cible inattendue dans l'Hypertension Artérielle Pulmonaire

<https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/le-recepteur-nmda-une-cible-inattendue-dans-lhypertension-arterielle-pulmonaire>

Célia Biane, Franck Delaplace Causal reasoning on Boolean control networks based on abduction: theory and application to Cancer drug discovery. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2018 Dec 21.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582550/>

Sara Sadat Aghamiri, Franck Delaplace. TaBooN Boolean Network Synthesis Based on Tabu Search.

*IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2021.

<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9369896>