



© JULIEN DE WILDE

# Roberta Gualdani

## Une chimiste contre la douleur

À l'Institut de Neurosciences de l'UCLouvain, Roberta Gualdani étudie les canaux ioniques TRP. De banales protéines qui recèlent peut-être le secret de la douleur.

Roberta Gualdani est chimiste de formation. « Dans les études de chimie pures, on n'étudie pas la biophysique des protéines, reconnaît-elle. Mais, parallèlement à mon Master en chimie à l'Université de Pise, j'ai fait des études de sciences à l'École Normale Supérieure de cette même ville. C'est à ce double parcours, et à mon Doctorat à l'Université de Florence, que je dois mon intérêt pour les protéines. »

### Douleurs chroniques

Et pas n'importe quelles protéines : les canaux ioniques TRP (Transient Receptor Potential), qui lui sont apparus comme une cible de choix pour le contrôle des douleurs chroniques sévères. « En particulier pour ce qu'on appelle les douleurs neuropathiques, qui sont des douleurs 'anormales', résultant d'une atteinte des voies nerveuses plutôt que de la stimulation effective des récepteurs de la douleur. Ces douleurs, très fréquentes, entre autres, chez les patients diabétiques, souffrant d'une névralgie du trijumeau ou soignés par chimiothérapie, impactent gravement la qualité de vie, car, dans la plupart des cas, il n'existe aucun traitement ciblé, et les antalgiques traditionnels sont inefficaces. » Le but de Roberta Gualdani est de découvrir l'origine et

les mécanismes de ces douleurs, qui sont souvent familiales, afin de pouvoir proposer aux patients des thérapies « aussi précises et ciblées que possible ».

### Médecine de précision

Pourquoi se focaliser sur les canaux ioniques TRP ? « Parce que ces canaux sont largement exprimés dans les neurones sensoriels au tout début de la voie de la douleur et jouent un rôle central dans la perception des stimuli douloureux. De plus, les douleurs neuropathiques semblent souvent associées à des mutations dans ces protéines. Il faut donc partir des patients souffrant de douleurs chroniques sévères, dresser leur profil génétique et rechercher des mutations récurrentes des canaux TRP, afin de déterminer s'il existe une prédisposition génétique au développement de ces douleurs. Une fois les mutations identifiées, elles sont analysées en laboratoire par différentes techniques biophysiques, pour établir au niveau moléculaire le lien entre les mutations et la pathologie de la douleur. L'objectif final étant évidemment d'élaborer, dans le cadre de la médecine de précision, une thérapie personnalisée. »

### Passage

Les canaux ioniques, présents dans toutes les cellules, doivent leur nom au fait qu'ils sont « des pores dans la membrane plasmique : ils permettent le passage des ions à travers la biocouche lipidique de la membrane cellulaire. Il y a des canaux sélectivement perméables à un ion, comme le sodium, le potassium, le calcium... Les canaux TRP sont un petit groupe de canaux ioniques perméables au calcium, qui contrôlent de nombreuses fonctions physiologiques de notre corps et, en particulier, jouent un rôle fondamental dans la transmission de la douleur ».

### Névralgie du trijumeau

Un exemple ? « Chez un patient atteint d'une névralgie du trijumeau, nous avons découvert une mutation d'un canal qui s'appelle TRP-M7. C'est un canal perméable aux ions calcium et magnésium. Mais, grâce aux techniques biophysiques à notre disposition, nous avons compris que la mutation de ce canal y ouvrirait un pore 'secondaire', qui le rendait également perméable au sodium. Autrement dit, ce canal laissait aussi passer le sodium,

qui fait changer dramatiquement le seuil d'excitabilité d'un neurone, ce qui peut expliquer la maladie de ce patient. Nous voudrions donc trouver une molécule qui bloque le pore 'secondaire' causé par cette mutation, de manière à ce que tout fonctionne à nouveau correctement. »

### Référence

Les canaux ioniques TRP ne sont pas une découverte récente : ils sont étudiés à travers le monde depuis une vingtaine d'années, mais, à ce jour, il existe très peu de thérapies approuvées impliquant l'utilisation de modulateurs de ces protéines. « Pendant mon doctorat en Italie, grâce à mes connaissances en chimie, je m'étais surtout axée sur le design de nouveaux modulateurs des canaux TRP en tant que médicaments potentiels. Mais je jugeais de plus en plus nécessaire pour ma recherche d'approfondir mes connaissances sur le rôle des canaux TRP dans la physiologie humaine. C'est pourquoi j'ai voulu faire mon postdoc à l'UCLouvain, dans le laboratoire de Philippe Gailly, qui était une référence en la matière. » Toute la famille ayant déménagé en Belgique, Roberta Gualdani a pu se concentrer sur la thématique de la douleur, « d'autant que, depuis trois ans, je collabore aussi avec un grand labo américain, celui du Professeur Stephen Waxman à l'Université de Yale, qui s'intéresse également aux mutations des canaux ioniques impliquées dans la douleur neuropathique ».

### Prix Nobel

Le moment est d'autant mieux choisi que le Prix Nobel de médecine 2021 a été attribué à David Julius et Ardem Patapoutian « pour leurs travaux sur les canaux ioniques impliqués dans la détection de la température et du toucher, mais aussi dans la perception de la douleur. C'est très important pour mes recherches ». Si Roberta Gualdani est convaincue d'être

sur la bonne voie, toutefois, elle sait que le chemin à parcourir est encore long. Toujours au sein de l'Institut de neurosciences, où elle a fait son postdoc, « mais j'ai un nouveau rôle de principal investigator, je dois monter mon labo, construire mon équipe – bref, prendre conscience que je suis autonome ». Elle a notamment l'intention d'entamer la culture d'un modèle de neurones sensoriels dérivés de cellules souches.

### Modèle humain

« Jusqu'à présent, la recherche sur la douleur a surtout été faite sur des neurones sensoriels isolés chez les souris ou les rats. Mais, comme il y a d'importantes différences entre les souris, les rats et les êtres humains, même au niveau de l'expression des canaux ioniques, il nous faut un modèle plus proche de l'être humain. Prélever des neurones sensoriels sur des êtres humains est évidemment exclu, mais on pourrait employer la technologie des cellules souches et dériver les neurones sensoriels de cellules souches spécifiques aux patients... Si nous y parvenons, nous pourrions reproduire en laboratoire les neurones sensoriels d'un patient présentant les différentes mutations des canaux TRP, orientant du même coup le traitement de la douleur vers la médecine de précision. Et – c'est mon espoir – proposer, dans les dix ans, des molécules qui pourront agir, peut-être pas sur tous les patients, mais sur certaines classes de patients de façon très spécifique. Pour que ça ne reste pas seulement de la théorie, que nous obtenions des résultats pour aider les gens. »

### La fin du doute

En attendant, Roberta Gualdani savoure, avec son mari et ses deux fils de 10 et 7 ans, la joie d'avoir été retenue comme Chercheuse qualifiée. « Les premières cinq minutes, je n'y croyais pas. J'ai dû demander au recteur de répéter ! Mais, ensuite j'ai

été très heureuse, parce que les années de doute, où on programme une expérience en laboratoire sans savoir si on pourra la terminer, étaient derrière moi. Maintenant, je peux prévoir ! »

Marie-Françoise Dispa



BIO EXPRESS

Née à : Montevarchi (Italie)

Études universitaires : Master's degree en Chimie, École Normale Supérieure de Pise et Université de Pise, 2008

Thèse : PhD en Chimie Physique et Biophysique, Université de Florence, 2012

Prix et récompenses : Prix Belgian Pain Society 2021, EFIC-Grünenthal Grant 2021, Subvention Léon et Henri Fredericq - Académie Royale de Belgique 2019, Best PhD thesis 2012, Best Bachelor's degree graduate 2006.