



## Quelle est l'origine de l'hyperexcitabilité des neurones corticaux et spinaux dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ?

**Investigateur principal :** Daniel Zytnicki, Laboratoire de Neurophysique et Physiologie, CNRS, Université Paris Descartes,

**Co investigateurs :** J. Durand, Physio pathologie des motoneurones, CNRS, Université Aix Marseille, B. Lamotte d'Incamps, Laboratoire de Neurophysique et Physiologie, CNRS, Université Paris Descartes et C. Zona, Département de Neurosciences, Université « Tor Vergata », Rome

**Subvention :** 120 000 €

**Durée du projet :** 3 ans

**Résumé :** La mort sélective des motoneurones dans le cortex cérébral et dans la moelle épinière dans la SLA reste mal comprise. Il a été démontré que de nombreux facteurs sont impliqués dans le processus neurodégénératif : perturbation de l'homéostasie du Calcium, anomalies des mitochondries et accumulation de neurofilaments, perturbation des canaux ioniques induisant une hyperexcitabilité neuronale, excès de glutamate toxique au niveau synaptique mais leur combinaison temporelle et spatiale reste à comprendre.

L'objectif global de ce projet est de décrire les aspects pré synaptiques et post synaptiques de l'excitabilité des deux principaux neurones cibles (cortex cérébral et moelle épinière) dans un modèle murin porteur d'une mutation responsable de la pathologie comparé à un modèle témoin.

Le 1<sup>er</sup> objectif est d'examiner les différents aspects de l'excitabilité des neurones, des données préliminaires ont montré des altérations précoces lors des phases initiales de la maladie, bien avant la phase symptomatique. Il sera cherché à distinguer les modifications dues à l'activité du réseau synaptique de celles dues à un changement des propriétés neuronales intrinsèques.

Le 2<sup>ème</sup> objectif est d'analyser la morphologie des neurones du cortex et des motoneurones dans les deux modèles murins adultes (mutation SOD1, témoin) associé à un enregistrement électrophysiologique. Les observations montrant des modifications de l'excitabilité des neurones sont pour la plupart faites à un stade précoce avec des cultures de cellules embryonnaires ou post natales.

L'équipe de D Zytnicky est la première au monde à avoir mis au point une technique d'enregistrement des neurones de la moelle épinière de souris adulte in vivo ce qui permettra en parallèle des observations morphologiques sur les motoneurones de réaliser ces enregistrements pour analyser si les changements des propriétés de l'excitabilité des neurones sont liés à des caractéristiques morphologiques.

Cette étude aidera à déchiffrer les mécanismes responsables de l'hyperexcitabilité des neurones moteurs centraux et périphériques pour ouvrir de nouvelles pistes de recherche thérapeutique pour protéger les neurones moteurs de leur hyperactivité létale.



## Quelle est l'origine de l'hyperexcitabilité des neurones corticaux et spinaux dans la SLA ?

**Appel à Projets 2011**

**Subvention: 120 000 €**

**Durée du projet: 3 ans**

**Investigateurs:** D. Zytnicki, B. Lamotte d'Incamps, Laboratoire de Neurophysique et Physiologie, Université Paris Descartes, Paris, C. Zona, Département de Neurosciences, Université Tor Vergata, Rome, J. Durand, Institut des Neurosciences de la Timone, Marseille.

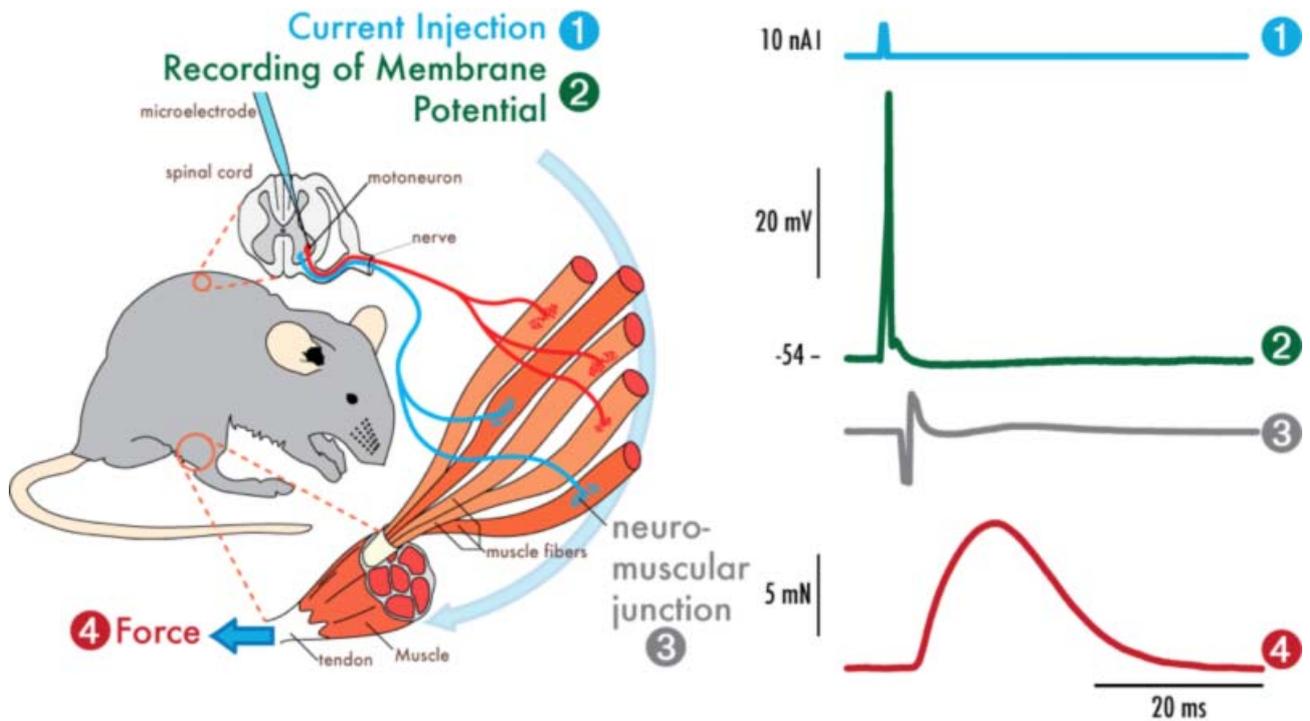
### **Point sur les résultats - Décembre 2012**

La mort sélective des motoneurones dans le cortex cérébral et dans la moelle épinière dans la SLA reste mal comprise. Il a été démontré que de nombreux facteurs sont impliqués dans le processus neurodégénératif : perturbation de l'homéostasie du calcium, anomalies des mitochondries et accumulation de neurofilaments, perturbation des canaux ioniques induisant une hyperexcitabilité neuronale, excès de glutamate toxique au niveau synaptique mais leur combinaison temporelle et spatiale reste à comprendre.

**L'équipe de D Zytnicky est la première au monde** à avoir mis au point une technique d'enregistrement des neurones de la moelle épinière de souris adulte in vivo ce qui permettra en parallèle des observations morphologiques sur les motoneurones de réaliser ces enregistrements pour analyser si les changements des propriétés de l'excitabilité des neurones sont liés à des caractéristiques morphologiques.

Cette étude ouvrira de nouvelles pistes de recherche thérapeutique pour protéger les neurones moteurs de leur hyperactivité létale.

Notre recherche montre que les motoneurones ne sont pas intrinsèquement excitables dans SOD1. Au lieu de cela, l'excitabilité intrinsèque diminue progressivement dans le pool de motoneurones. Cependant, l'excitotoxicité peut encore provenir d'un déséquilibre entre les influx stimulants et synaptiques. Nous étudions cette question dans les deux principales cibles de la maladie (motoneurones spinaux, neurones corticospinaux) et à deux âges différents (2e semaine postnatale et adultes).



Nous étudions l'excitabilité des motoneurones en faisant passer du courant par une microélectrode (1) et en enregistrant la réponse électrique au niveau du motoneurone (2). De plus, nous faisons un électromyogramme au niveau des muscles innervés par le motoneurone étudié (3) ce qui permet de tester si la connexion entre le motoneurone et la fibre musculaire qu'il innerve est intacte ou commence à être atteinte. Par ailleurs le profil physiologique du neurone peut être identifié en se basant sur l'étude de la force des fibres musculaires (4).

Crédit : : Marin Manuel