

Est ce qu'une interneuropathie spinale contribue à la dégénérescence des motoneurones dans la SLA ?

Une étude électrophysiologique chez les patients et dans des modèles murins de la SLA.

Acronyme : SPIN-ALS

Investigateur Principal: Daniel ZYTNICKI

Subvention : 180 000€

Durée du projet : 3 ans

Résumé du projet de recherche



L'hyperexcitabilité, qui contribuerait à la dégénérescence des motoneurones dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, peut a priori être causée par des facteurs intrinsèques ou bien par des facteurs extrinsèques. Cependant, nos travaux précédents ont montré que la dégénérescence des motoneurones dans la SLA n'est pas due à une hyperexcitabilité intrinsèque. Une hyperexcitabilité extrinsèque pourrait résulter d'une modification des entrées synaptiques excitatrices et inhibitrices en faveur d'un excédent d'excitation. Nous faisons l'hypothèse, fondée sur nos résultats préliminaires, qu'une telle modification pourrait prendre sa source dans des altérations de l'excitabilité d'interneurones prémoteurs (*interneuropathie*).

Le but de notre projet est de tester cette nouvelle hypothèse dans la SLA en utilisant des méthodes électrophysiologiques directes chez la souris anesthésiée et des méthodes électrophysiologiques non-invasives chez les patients. Nous nous focaliserons sur les voies inhibitrices et excitatrices accessibles à l'exploration électrophysiologique dans les deux espèces.

L'équipe de Daniel Zytnicki a développé une méthode dans laquelle il est possible d'enregistrer intracellulairement des motoneurones chez la souris anesthésiée adulte. Cette méthode permet d'étudier des voies prémotrices bien identifiées et d'enregistrer leur action synaptique sur les motoneurones. Les expériences seront conduites chez la souris SOD1^{G93A} et chez un nouveau modèle murin comportant un gène humain FUS muté.

Ce projet est mené en collaboration avec l'équipe de Véronique Marchand- Pauvert, de l'université Pierre et Marie Curie qui a une grande expérience dans l'étude électrophysiologique des circuits spinaux chez l'homme et a développé des paradigmes complexes pour étudier l'excitabilité des interneurones spinaux. Les patients choisis pour cette étude seront examinés à des stades précoces après le diagnostic, et présenteront des atteintes motrices légères dans les muscles distaux mais pas dans les muscles proximaux. Cela permettra de comparer les noyaux moteurs atteints et les noyaux moteurs non-atteints.

Des données préliminaires obtenues par les deux équipes suggèrent que des interneurones inhibiteurs spinaux sont hypo-excitable dans la SLA. Nous identifierons quelles sous-classes spécifiques d'interneurones inhibiteurs sont hypo-excitable et si des interneurones excitateurs sont affectés. Notre travail aura des répercussions en recherche clinique : nous identifierons de nouveaux marqueurs

Est ce qu'une interneuropathie spinale contribue à la dégénérescence des motoneurons dans la SLA ?

Une étude électrophysiologique chez les patients et dans des modèles murins de la SLA.

électrophysiologiques pour quantifier l'excitabilité des interneurons spinaux chez les patients. Cela sera utile pour le diagnostic précoce de la maladie et pour son pronostic. De plus, l'identification d'interneurons spinaux spécifiquement altérés dans la SLA nous aidera à concevoir de nouvelles approches thérapeutiques pour corriger leur excitabilité.

Daniel Zytnicki est directeur du département de recherche Physiologie et physiopathologie de la moelle épinière, CNRS, Université Paris Descartes

Les publications de l'équipe les plus importantes pour cette recherche sont :

- ❖ LEROY F, LAMOTTE d'INCAMPS B, IMHOFF-MANUEL RD, **ZYTNICKI D.** (2014) Early intrinsic hyperexcitability does not contribute to motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Elife* Oct14;3. doi: 10.7554/eLife.04046.
- ❖ DELESTREE N, MANUEL M, IGLESIAS C, ELBASIOUNY SM, HECKMAN CJ, **ZYTNICKI D.** (2014) Adult spinal motoneurons are not hyperexcitable in a mouse model of inherited amyotrophic lateral sclerosis. *J. Physiol. Apr 1;592(Pt 7):1687-703*
- ❖ IGLESIAS, C., MEUNIER, C., MANUEL, M., TIMOFEEVA, Y., DELESTREE, N. & **ZYTNICKI, D.** (2011) Mixed mode oscillations in mouse spinal motoneurons arise from a low excitability state. *J. Neurosci.* 31(15): 5829-40. PMID: 21960303
- ❖ MANUEL, M., IGLESIAS, C., DONNET, M., LEROY, F., HECKMAN, C.J., & **ZYTNICKI, D.** (2009). Fast kinetics, high-frequency oscillations, and subprimary firing range in adult mouse spinal motoneurons. *J. Neurosci.* 29(36):11246-56. PMID: PMC2785440
- ❖ MANUEL, M., MEUNIER, C., DONNET, M. & **ZYTNICKI, D.** (2007). Resonant or not, two amplification modes of proprioceptive inputs by persistent inward currents in spinal motoneurons *J. Neurosci.* 27(47) :12977-12988.