

Modulation à visée translationnelle des entrées synaptiques des motoneurones par les récepteurs couplés au PKA : amener l'excitation à la clinique.

Acronyme : TriALS

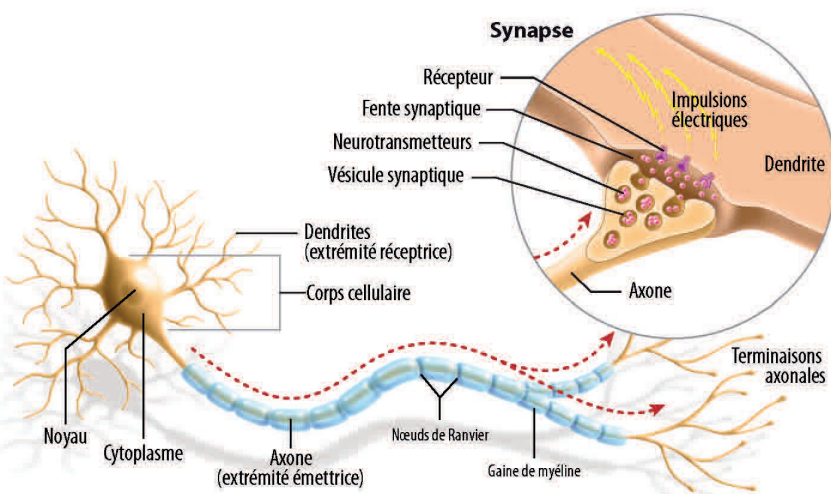
Investigateur Principal : Francesco ROSELLI

Subvention : 100 000€

Durée du projet : trois ans

Résumé du projet de recherche

Ce projet est mené conjointement par Francesco Roselli et par Daniel Zytnicki. Daniel Zytnicki dans des projets financés antérieurement par la Fondation Thierry Latran, a démontré que les motoneurones vulnérables dans la SLA étaient hypo-excitables au tout début de la maladie, et qu'elle était associée à la réduction de l'efficacité et à la perte des récepteurs GluR4 dans les synapses.



Une synapse permet le passage d'une information d'un neurone à un autre ou d'un neurone à une cellule effectrice, comme une cellule musculaire.

Ils ont démontré dans des expériences préliminaires que La restauration des voies excitatrices des motoneurones était neuroprotectrice et que l'efficacité synaptique pouvait être améliorée en activant la voie de signalisation de la protéine Kinase A (pKa).

Ils vont utiliser ces résultats pour rechercher les médicaments qui pourraient être utilisés pour améliorer l'excitation des motoneurones chez les patients. Dans les expériences réalisées à Ulm et à Paris, ils vont étudier si l'activation de la pKa dans les motoneurones via des agonistes dopaminergiques, histaminergiques ou adrénergiques peut améliorer le trafic au niveau des récepteurs vers les synapses, rétablir la physiologie synaptique et l'excitation du motoneurone et affectent la progression clinique et la survie dans deux modèles distincts de la SLA (mutant SOD1 et mutant FUS).

Modulation à visée translationnelle des entrées synaptiques des motoneurones par les récepteurs couplés au PKA : amener l'excitation à la clinique.

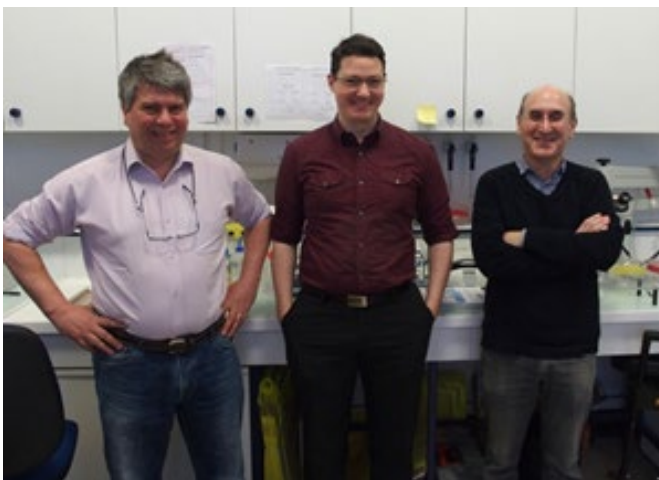
Ils vont tester si des médicaments déjà utilisés en clinique pour d'autres maladies peuvent de restaurer de façon efficace la fonctionnalité de leurs synapses. Leur approche, pourrait non seulement ouvrir une nouvelle piste d'action contre la SLA, mais aussi permettre de réaliser des essais cliniques à court terme puisqu'ils se concentrent sur des médicaments déjà existants plutôt que d'en développer de nouveaux à partir de zéro.

Ce projet sera réalisé par l'équipe de **Francesco Roselli**, neurobiologiste à l'université d'Ulm en Allemagne.



De G à D : N. Ouali-Alami, S.Holl, A.Catanese, Q. Li, T. Lenk, F. Heuvel, Francesco Roselli (en haut), A. Chandrasekar, D.Bayer, B.Commisso, R. Rehman.

En collaboration avec celle de **Daniel Zytnicki**, directeur du département de recherche Physiologie et physiopathologie de la moelle épinière, CNRS, Université Paris Descartes.



De G à D : B. Lamotte d'Incamps, M. Marin, D. Zytnicki.