

LA PERTE DE NORADRÉNALINE CONTRIBUE AU DYSFONCTIONNEMENT DES RÉSEAUX CORTICAUX DANS LES MODÈLES MURINS *SOD1G86R* ET *Fus^{ANLS}* DE LA SLA

Stuart-Lopez G (1), Brunet A (1), Scekic-Zahirovic J (1,2), Douchamps V (3) Chavant V (4), Goumon Y (4), Goutagny R (3) et Rouaux C (1)

(1) Inserm UMRS_1118, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg, Université de Strasbourg (France)

(2) Adresse actuelle : Neurology department, ZBMF, Systems Neurology Laboratory, Universita't Ulm, Ulm, Germany

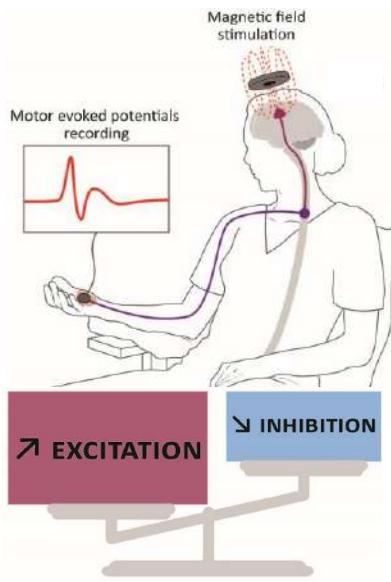
(3) LNCA, CNRS UMR7364, Université de Strasbourg, France

(4) CNRS UPR3212, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Université de Strasbourg (France)

INTRODUCTION

HYPEREXCITABILITÉ CORTICALE CHEZ LES PATIENTS

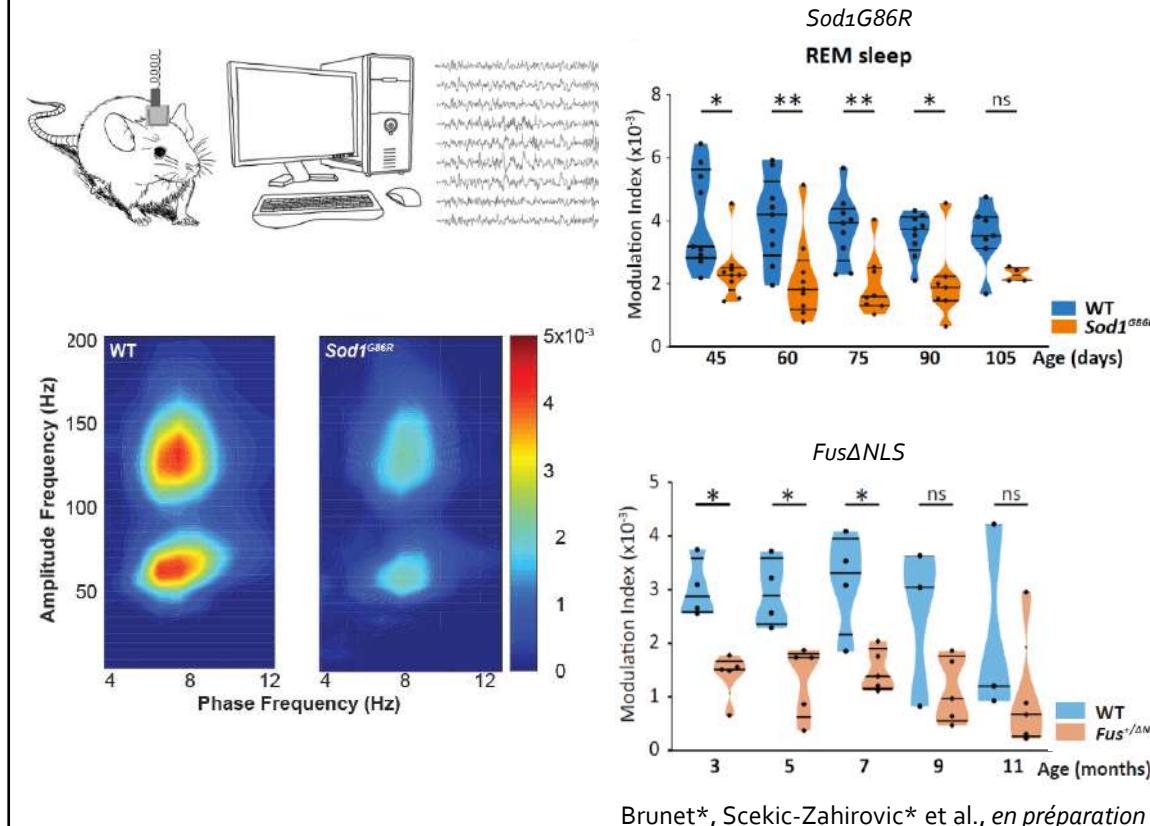
Stimulation magnétique transcrânienne



- précoce chez les SLAs
- pré-symptomatique chez les SLA *SOD1*
- négativement corrélée à la survie

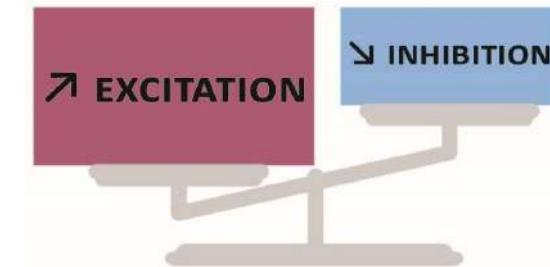
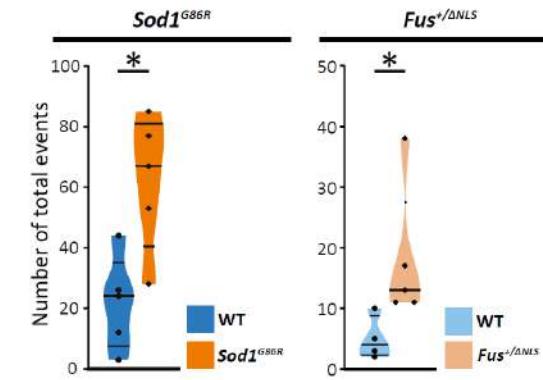
DÉSÉQUILIBRE EXCITATION/INHIBITION CORTICALE CHEZ LES SOURIS *Sod1^{G86R}* et *FusΔNLS*

Electrocorticographie (ECoG)



HYPEREXCITABILITÉ CORTICALE DES SOURIS *Sod1^{G86R}* et *Fus^{ΔNLS}*

Augmentation de la susceptibilité au PTZ révélée par ECoG



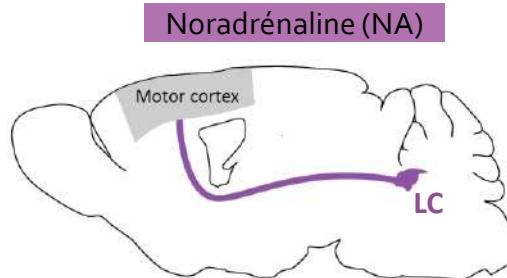
Brunet*, Scekic-Zahirovic* et al., en préparation

Quelles sont les bases moléculaires et cellulaires de l'hyperexcitabilité corticale ?

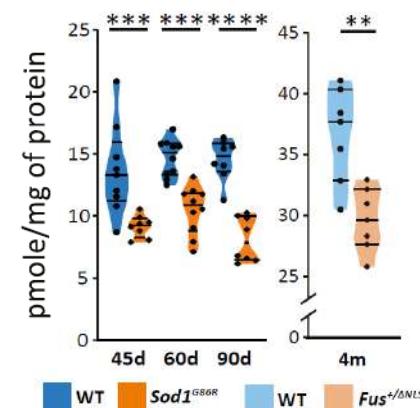
RÉSULTATS

BAISSE DES NIVEAUX DE NORADRÉNALINE DANS LE CORTEX MOTEUR DES SOURIS *SOD1^{G86R}* ET *FUS^{ANLS}*

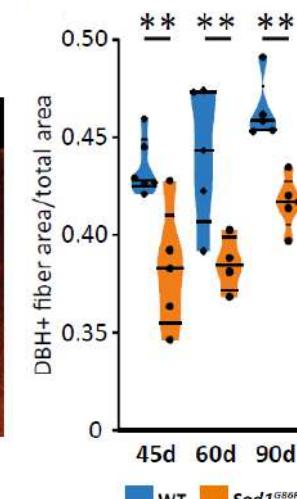
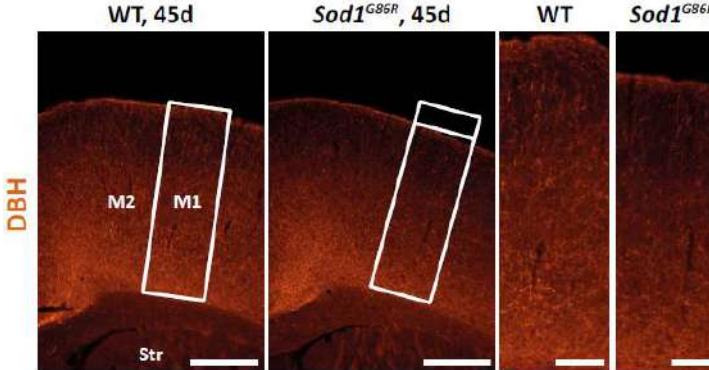
Spectrométrie de masse



collaboration Goumon Y. & Chavant V. (INCI)



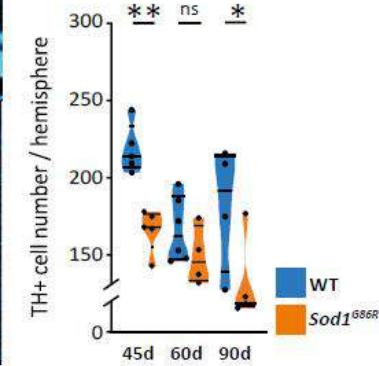
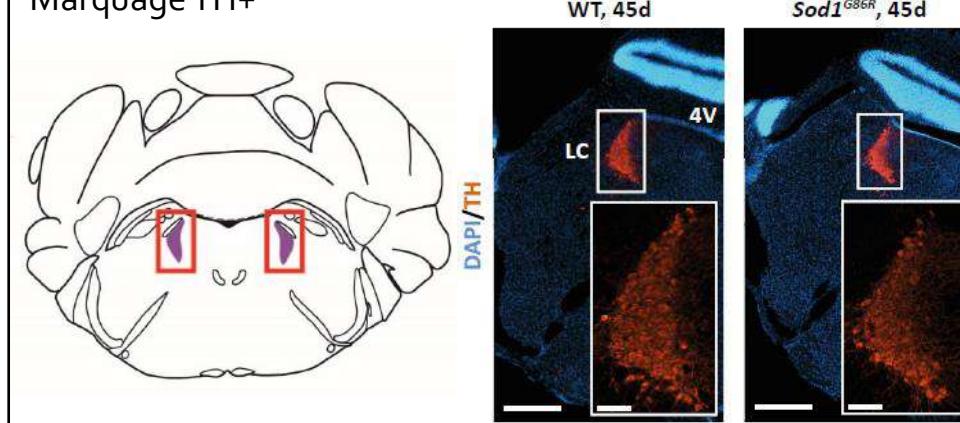
BAISSE DU NOMBRE DE FIBRES NORADRÉNERGIQUES DANS LE CORTEX



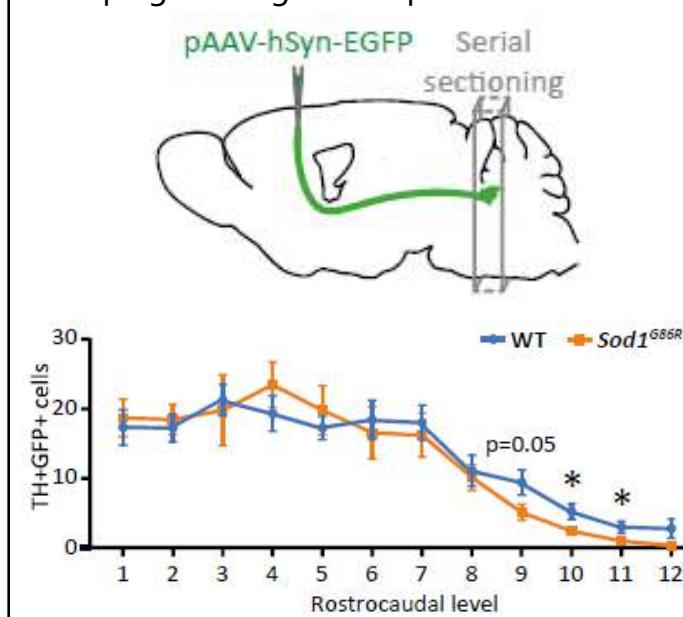
Brunet*, Scekic-Zahirovic* et al., en préparation

BAISSE DU NOMBRE DE NEURONES NORADRÉNERGIQUES DANS LE LOCUS COERULEUS

Marquage TH+



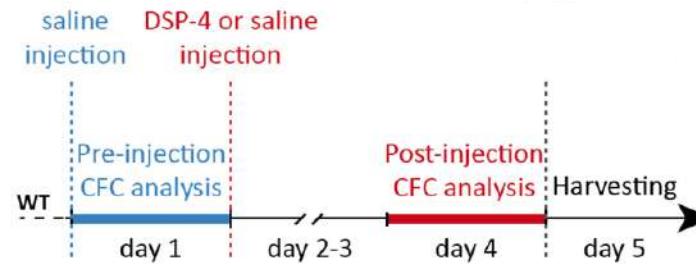
Marquage rétrograde depuis le cortex moteur



Brunet*, Scekic-Zahirovic* et al., en préparation

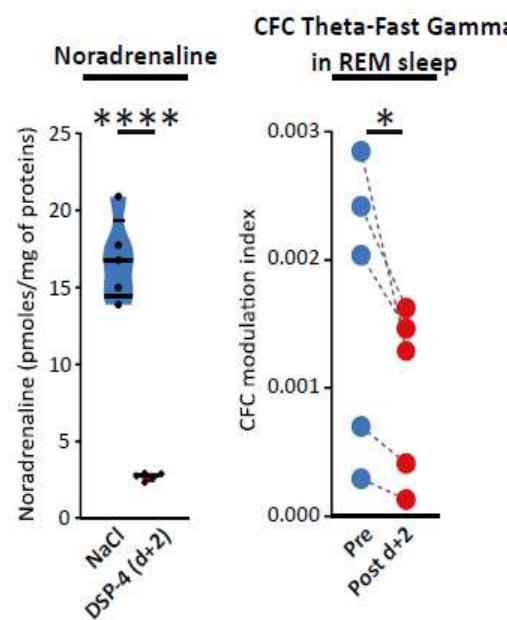
RÉSULTATS, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

LA DÉPLÉTION DE LA NORADRÉNALINE EST SUFFISANTE POUR INDUIRE UN DYSFONCTIONNEMENT DE L'ACTIVITÉ CORTICALE CHEZ DES SOURIS WT



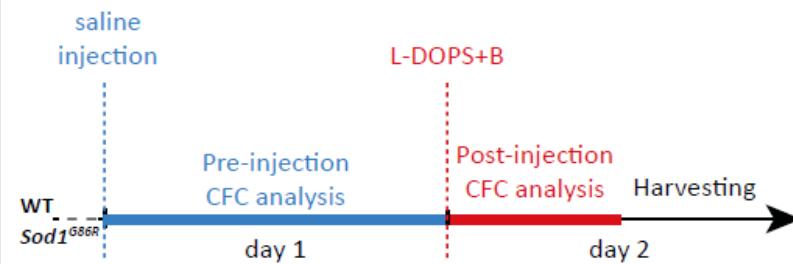
DSP-4 : Neurotoxine sélective des neurones NA

2 days post-injection



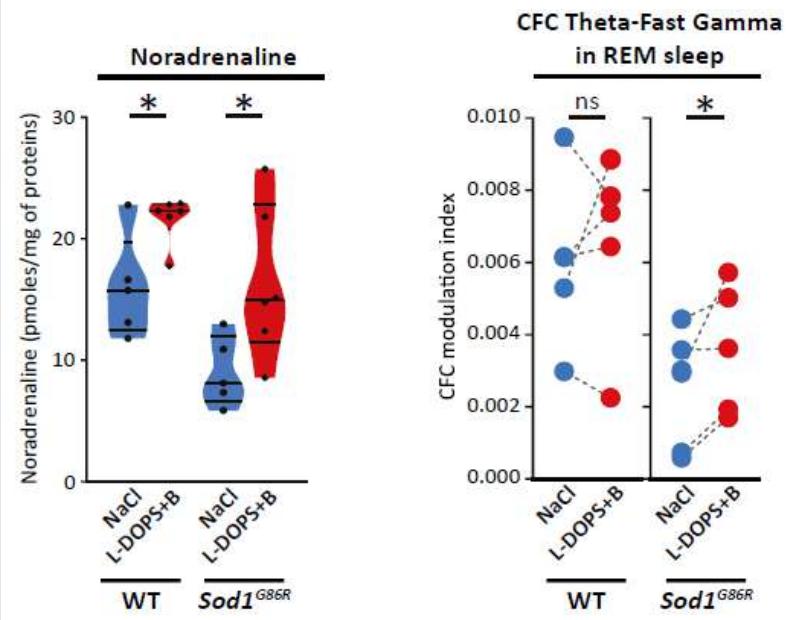
Brunet*, Scekic-Zahirovic* et al., en préparation

LA SUPPLÉMENTATION EN NORADRÉNALINE AIDE À RESTAURER L'ACTIVITÉ CORTICALE CHEZ DES SOURIS SOD1^{G86R}



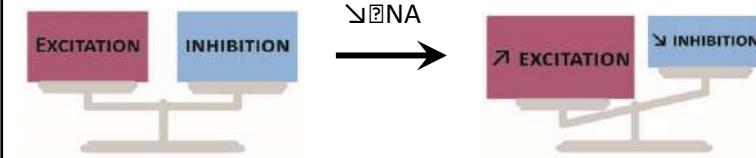
L-DOPA : Précurseur synthétique de la NA

B : Benserazide

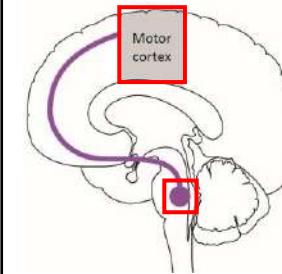


Brunet*, Scekic-Zahirovic* et al., en préparation

CONCLUSION & PERSPECTIVES

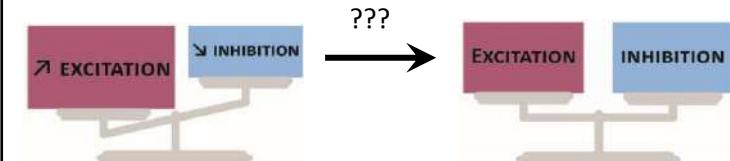


Validation chez les patients



- dosage des niveaux corticaux de noradrénaline (HPLC-MS)
- histologie du locus coeruleus

Nouvelle cible thérapeutique ?
Repositionnement thérapeutique ?



BIBLIOGRAPHIE

- Vucic & Kiernan *Neurotherapeutics* (2017)
- Brunet et al. *Front Neurosci* (2020)