

Modélisation des mécanismes sous-jacents de l'électrorétinogramme pathologique dans la schizophrénie

Laetitia Raison-Aubry¹, Frédérique Bonnet-Brilhault², Laure Buhry¹

¹Loria UMR 7503 - CNRS - Université de Lorraine, Nancy, France ; ²iBrain UMR 1253 - INSERM - Université de Tours - CHRU, Tours, France
avec la contribution de Gabriel Ayadi, Thibault Hareau, et Mathilde Koebel.

P074

Introduction

Contexte

La schizophrénie (SZ) est un trouble psychiatrique complexe, impliquant l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Parmi les facteurs génétiques figurent notamment des mutations affectant des gènes codants pour certains types de canaux ioniques, en particulier les **canaux calciques dépendants du potentiel (Cav)** [1], exprimés sur les membranes des cellules excitables, telles que les cellules nerveuses ou les cellules rétinienne par exemple.

- D'un point de vue neurodéveloppemental, la rétine est une extension du Système Nerveux Central (SNC), et l'activité électrique rétinienne un reflet de l'activité cérébrale.
- L'**ÉlectroRétinoGramme** (ERG) mesure la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse et découle de mécanismes ioniques membranaires impliqués dans la réponse cellulaire et la transmission synaptique, ce notamment via les Cav.
- En particulier, l'étude des ERG de patients SZ met en évidence une **atténuation** et une **latence de la réponse** des photorécepteurs et des cellules bipolaires [2,3,4], et un **ralentissement de la signalisation** au niveau des cellules ganglionnaires [4,5].

Objectifs

Les traitements prescrits actuellement aux patients SZ ciblent presque exclusivement la transmission synaptique mais ne permettent pas de soulager l'ensemble des symptômes de cette pathologie, en particulier les symptômes dits négatifs. L'objectif de ce travail est d'aller au-delà des théories communément admises sur les mécanismes à l'origine des modifications électrophysiologiques, **en testant de nouvelles hypothèses**, par la **modélisation** mathématique et la **simulation**. Notre but est d'**identifier de nouvelles cibles thérapeutiques** et de développer des traitements davantage personnalisés.

Méthode

Tab. 1. Courants ioniques présents dans chaque population de cellules rétinienne.

Type cellulaire	Courants ioniques I_{ion}
Cône	$I_{Ca}(typeL), I_{Kv}, I_{K(Ca)}, I_{Cl(Ca)}, I_h$
Bâtonnet	$I_{Ca}(typeL), I_{Kx}, I_{Kv}, I_{K(Ca)}, I_{Cl(Ca)}, I_h$
Cellule horizontale	$I_{Ca}(typeL), I_{Kv}, I_A, I_{KIR}, I_{Na}, I_h$
Cellule bipolaire	$I_{Ca}(typeL), I_{Kv}, I_A, I_{K(Ca)}, I_h$
Cellule amacrine	$I_{Ca}(typeL), I_{Kv}, I_{Na}$
Cellule ganglionnaire	$I_{Ca}(typeL), I_{Kv}, I_A, I_{K(Ca)}, I_{Na}$

- Modèle de portion de rétine adapté d'un modèle déjà existant [6] fondé sur le formalisme d'Hodgkin-Huxley [7].
- 6 populations de cellules pour tester de manière non-invasive les effets de modifications de l'homéostasie ionique sur l'ERG.
- Pour chaque type de cellule, le potentiel membranaire (V) correspond à la somme de l'ensemble des courants ioniques (I_{ion}) traversant sa membrane.

$$C_m \cdot \frac{dV}{dt} = - \sum_{ion} I_{ion}(t) + I_{stim}(t) + I_{syn}(t)$$
- Chaque courant ionique est lui-même défini par un ensemble de variables, impliquant un total d'une trentaine d'équations par cellule.

$$I_{ion} = \bar{g}_{ion} \cdot m^q \cdot h^r \cdot (V - E_{ion})$$
- Un paramètre de conductance (\bar{g}_{ion}) traduit la fonctionnalité du canal ionique. Le fonctionnement des Cav étant affecté dans la SZ [1], notre modèle permet de reproduire l'effet de certaines mutations en diminuant la conductance calcique (\bar{g}_{Ca}).

Résultats

Diminuer g_{Ca} :

- 1 atténue l'activité de la cellule isolée pour les cônes, les bipolaires et les amacrines.

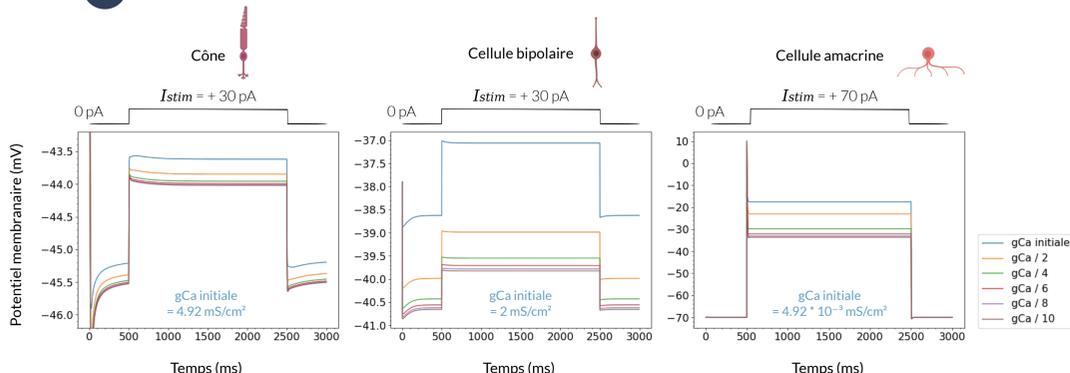


Fig. 2. Résultats des simulations de l'activité des cellules à potentiel gradué, pour différentes valeurs de conductance calcique (gCa). Toutes les simulations ont été réalisées avec le package Python Brian2 [8].

- 2 affecte la fréquence d'émission des potentiels d'action par les ganglionnaires

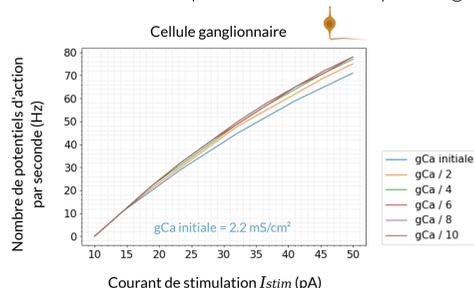


Fig. 3. Résultats des simulations de la réponse fréquentielle des cellules ganglionnaires, pour différentes valeurs de conductance calcique (gCa).

Conclusion & Perspectives

Un ERG reflétant l'activité moyenne pondérée des cellules de la rétine :

- 1 corrobore les observations faites sur les fERG de patients SZ [2,3,4].
- 2 est susceptible d'affecter la synchronisation de l'activité en réseau et donc modifier la latence de l'onde N95 des pERG en condition SZ [5].

Nos résultats sont encourageants et vont dans le sens de nos intuitions concernant le **rôle joué par la modification des Cav**. Ces canaux étant aussi impliqués dans le système de neurotransmission, notre hypothèse n'invalidé pas la théorie d'un défaut de communication synaptique mais, au contraire, permet de compléter l'explication en tenant compte des modifications au niveau de la cellule, et dans la génération du signal.

Travail futur :

- obtenir un **modèle d'ERG** en ajoutant les connexions synaptiques (I_{syn}) et en intégrant des aspects topologiques.
- représenter plus finement les **perturbations des dynamiques calciques**, causées par certaines **mutations des Cav**, mais également associées à la **neuroinflammation** [9].

À terme, ce modèle pourra :

- éclairer la **compréhension des mécanismes induisant les manifestations pathologiques** par la mise en évidence de propriétés cellulaires atypiques.
- préciser et orienter le **développement de nouvelles stratégies thérapeutiques** (chimiques ou par stimulation électrique / TMS) visant l'excitabilité cellulaire.

Références

- [1] Andrade, A., et al. (2019). Int J Mol Sci.
- [2] Hébert, M., et al. (2020). Biol Psychiatry.
- [3] Demmin, D. L., et al. (2018). J of Abnorm Psychol.
- [4] Hébert, M., et al. (2015). Schizophr Res.
- [5] Bernardin, F., et al. (2020). Schizophr Res.
- [6] Publio, R., et al. (2009). PLOS One.
- [7] Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). J Physiol.
- [8] Stimberg, M., et al. (2019). eLife.
- [9] Sama, D., et al. (2013). Ageing Res Rev.

Remerciements

Projet financé par l'INS2I - CNRS.