

# IMAGERIE PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE (MALDI-TOF/TOF) D'UN COMPOSÉ POTENTIELLEMENT NEUROPROTECTEUR DANS UN MODÈLE DE LA MALADIE DE PARKINSON

**Hanane Kadar**<sup>1</sup>, Gael Le Douaron<sup>2,3</sup>, Majid Amar<sup>3</sup>, Bruno Figadère<sup>2</sup>, Laurent Ferrié<sup>2</sup>, Rita Raisman-Vozari<sup>3</sup>, David Touboul<sup>1</sup>, Alain Brunelle<sup>1</sup>

1 - Centre de Recherche de Gif, Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 1 Avenue de la terrasse, 91198, Gif-Sur-Yvette, France

2 - UMR-8076 (BioCIS) Laboratoire de Pharmacognosie, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5 Rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry, France

3 - INSERM UMR-S 975, UPMC, CRICM, Experimental Therapeutics of Neurodegeneration, 75013 Paris, France

Les patients affectés par la maladie de Parkinson souffrent de différents symptômes moteurs tels que la lenteur de mouvement ou le tremblement au repos. Bien que l'étiologie de la maladie soit encore peu connue, la disparition des neurones dopaminergiques dans la substance noire (*substantia nigra pars compacta* : SNpc) est l'une des principales caractéristiques de cette maladie. Des traitements corrigeant la chute du taux de dopamine permettent uniquement de réduire les symptômes de la maladie, sans pour autant arrêter le processus de neurodégénérescence. La limite de ces traitements a conduit à la recherche de nouvelles thérapies ayant un effet neuroprotecteur et neuritogénique. C'est dans ce cadre, qu'un nouveau composé (SF41) a été synthétisé et dont la propriété neuroprotectrice a été démontrée *in vitro*. L'effet *in vivo* a ensuite été étudié notamment en vérifiant le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) à l'aide de l'imagerie par spectrométrie par MALDI-TOF/TOF (AB-Sciex 4800 and 5800). Cette technique possède l'avantage de pouvoir déterminer la localisation précise du médicament dans le cerveau après le passage de la BHE. Elle permet de localiser simultanément une large gamme de composés en une acquisition unique et plus particulièrement les lipides. Un spray homogène de matrice a été déposé sur les coupes de cerveau de souris à l'aide d'un robot TM-Sprayer. Les matrices utilisées sont la 9-aminoacridine pour le mode négatif et l'acide alpha-cyano-4-hydroxycinnamique pour le mode positif. Les images de 5 coupes de cerveau à différentes profondeurs ont ensuite été acquises. Les résultats ont montré que le SF41 passe bien la BHE. Les images issues de l'immunohistochimie TH+ de coupes adjacentes ont été superposées aux images ioniques, permettant une localisation précise du composé et démontrant ainsi sa présence dans des zones touchées dans la maladie de Parkinson, à savoir le striatum et la SNpc. Le composé atteignant les cibles touchées dans cette maladie pourrait donc avoir un effet neuroprotecteur sur la perte des neurones dopaminergiques. Dans un second temps, les compositions lipidiques des cerveaux d'une souris contrôle et d'une souris lésée au MPTP ont été comparées à l'aide d'images acquises en modes positif et négatif afin de rechercher des biomarqueurs potentiels. La procédure a consisté à comparer des spectres extraits des régions d'intérêt et une étude statistique plus approfondie a été réalisée avec le logiciel EasyMSI.