

Anomalies lipidiques et manifestations cliniques dans la schizophrénie

Dr Philippe Nuss (MD, PhD)

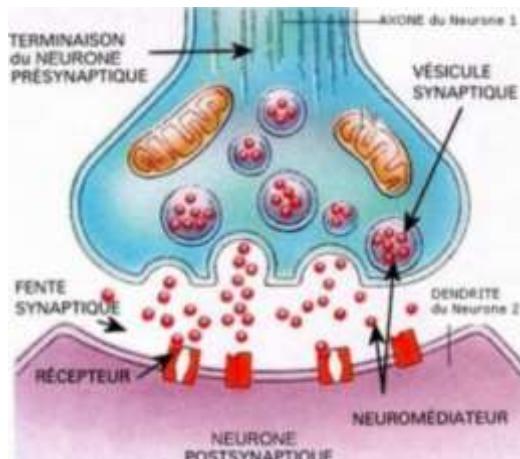
Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Saint-Antoine
UMR 7203 Laboratoire des Bio molécules Université Pierre et Marie Curie Paris VI



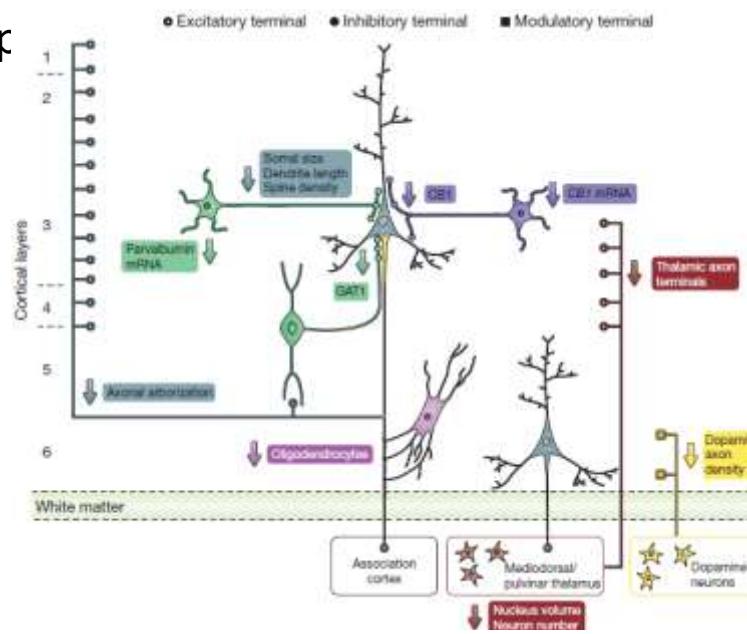
Introduction (1)

□ Symptômes de la schizophrénie et signalisation cérébrale

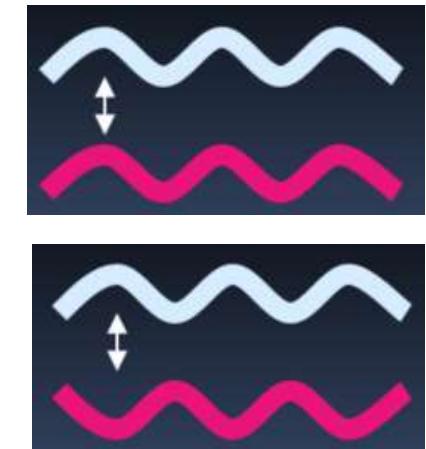
- On peut considérer qu'une grande partie des manifestations cliniques de la schizophrénie résultent d'anomalies de la signalisation cérébrale
 - Via la signalisation **synaptique** (majoritairement dopaminergique)
 - Via les anomalies structurales (atteintes **neuro-développementales**, notamment au niveau du CPF)
 - Via l'atteinte des μ ébrales entre elles



Synapse



Neuro développement

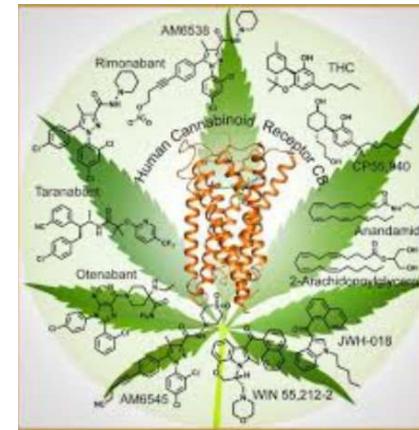
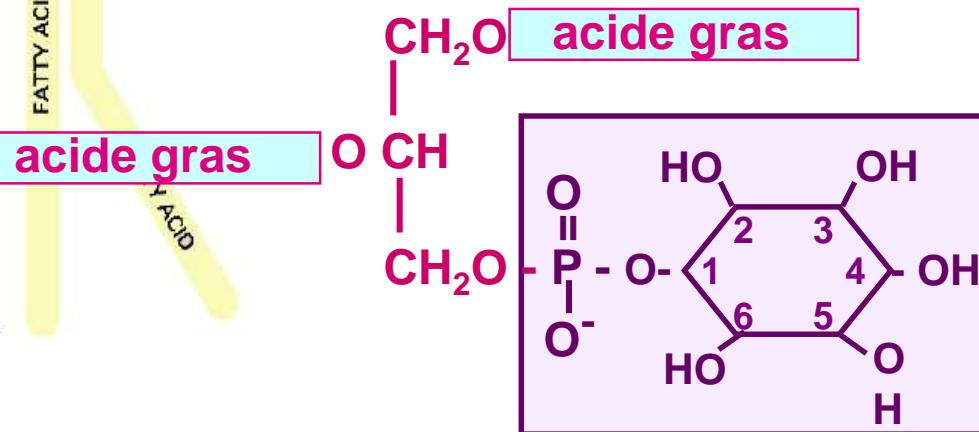
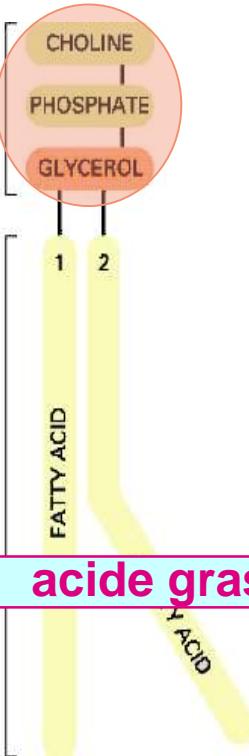


Oscillations

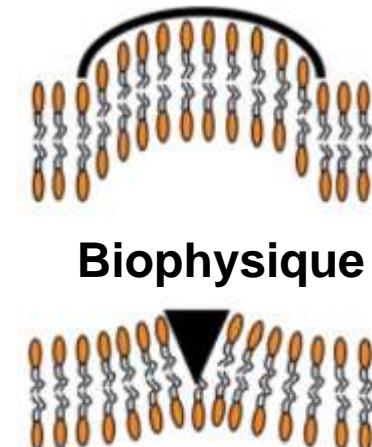
Introduction (2)

□ Les phospholipides (PL) constituent 60% de la masse sèche du SNC

- Plus de 20 classes de PL
- Composent les membranes
- Participent à la signalisation directement et indirectement
 - Interviennent dans la cascade de signalisation, notamment la PI
 - Servent de précurseurs aux endocannabinoïdes (EC)
 - Induisent des caractéristiques biophysiques qui interfèrent avec le fonctionnement de la synapse et des protéines



EC



Biophysique

Signalisation cérébrale

Rôle des lipides

Lipides cérébraux et signalisation

□ Concevoir la signalisation cérébrale via les lipides membranaires

- Ne remet pas en question les connaissances sur les
 - Bioamines et neurotransmetteurs
 - Les récepteurs
- Mais propose une lecture de l'action des lipides cérébraux sur :
 - La biophysique de la synapse et de l'interaction lipide/récepteur protéique dans la membrane (rôle de la composition en lipide des membranes)
 - La modulation de la neurotransmission (endocannabinoïdes) et de l'immunité
 - D'autres processus : la transduction du signal (PI), l'inflammation (prostaglandines), le stress oxydatif (plasmalogènes)

Lipides cérébraux et signalisation

□ L'atteinte lipidique membranaire concerne le corps entier

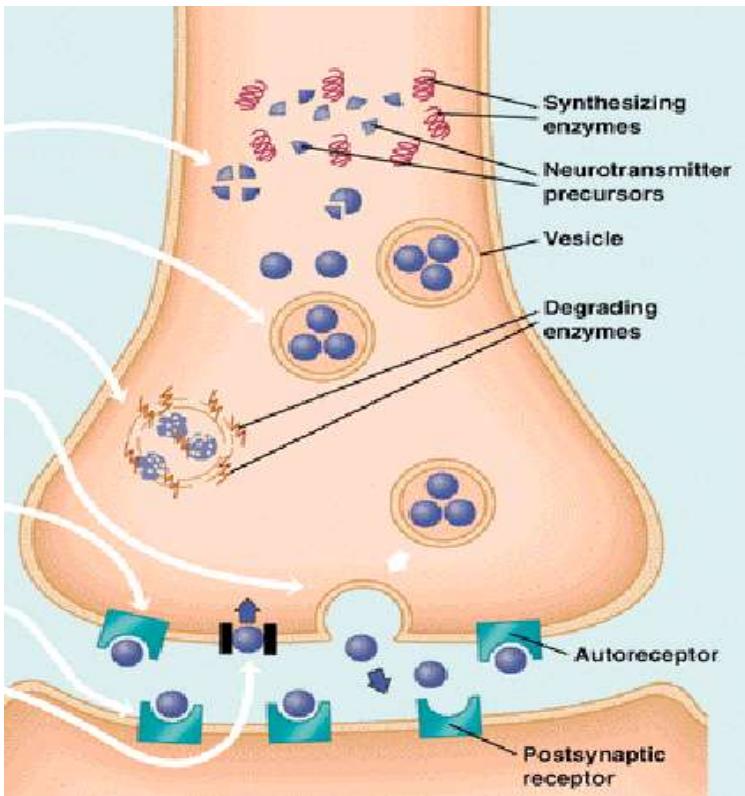
- Les anomalies lipidiques sont des anomalies corps entier
 - Conséquences sur les membranes du corps entier et les processus généraux tels que l'inflammation
 - Pouvant rendre compte de fragilités somatiques métaboliques (diabète) et cardio-vasculaires

La transmission du signal cérébral

Une physico-chimie

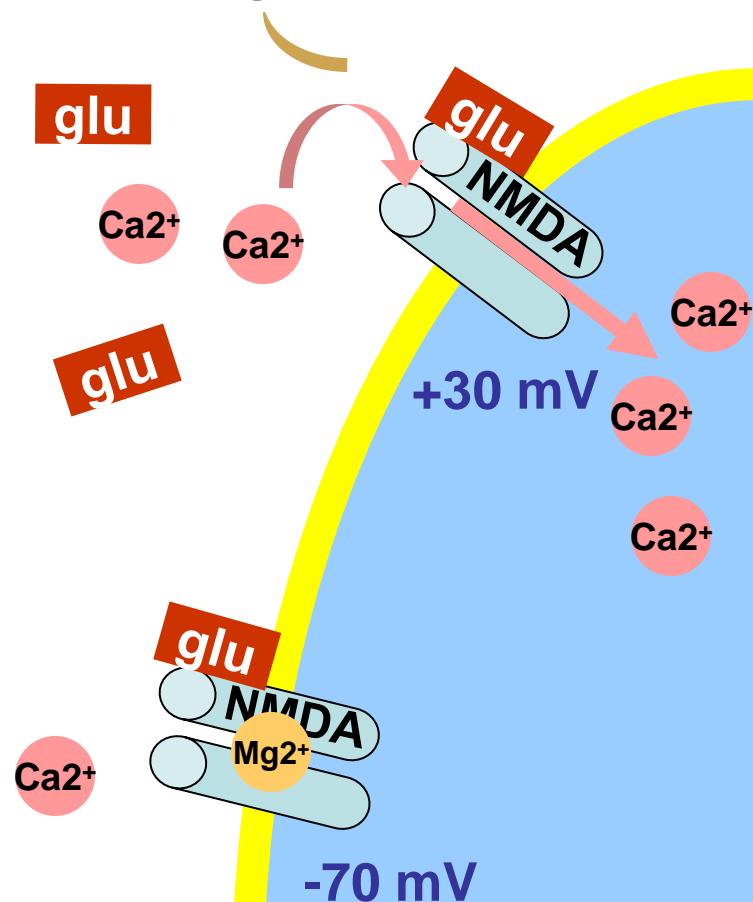
Approches classiques de la signalisation synaptique réceptorielle

Signalisation = neurotransmetteur



Synapse dopaminergique

Signalisation = récepteurs et échanges ioniques



Synapse glutamatergique

Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

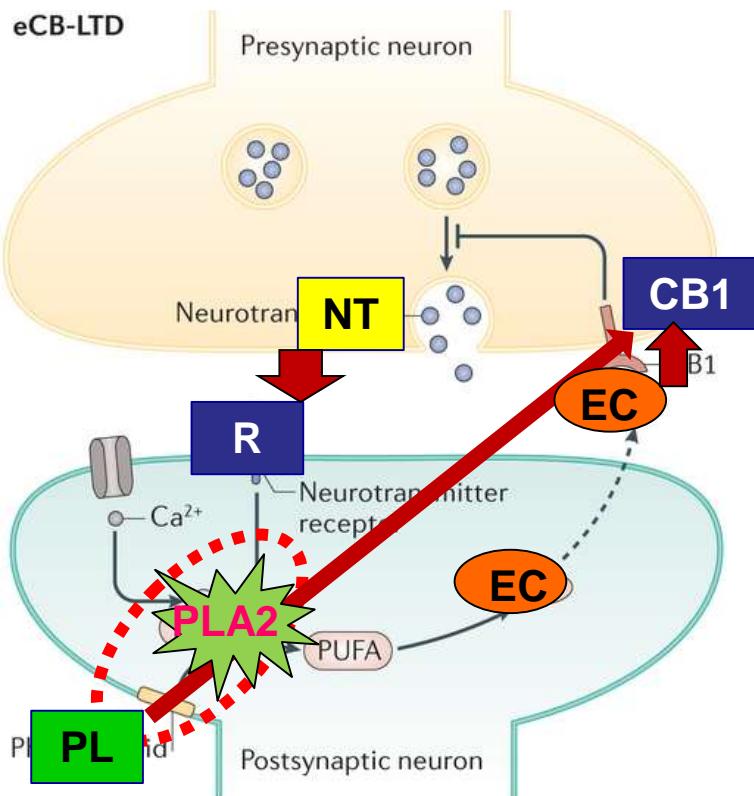
Dérivés de l'acide arachidonique

Endocannabinoïdes

Modulateur de récepteurs

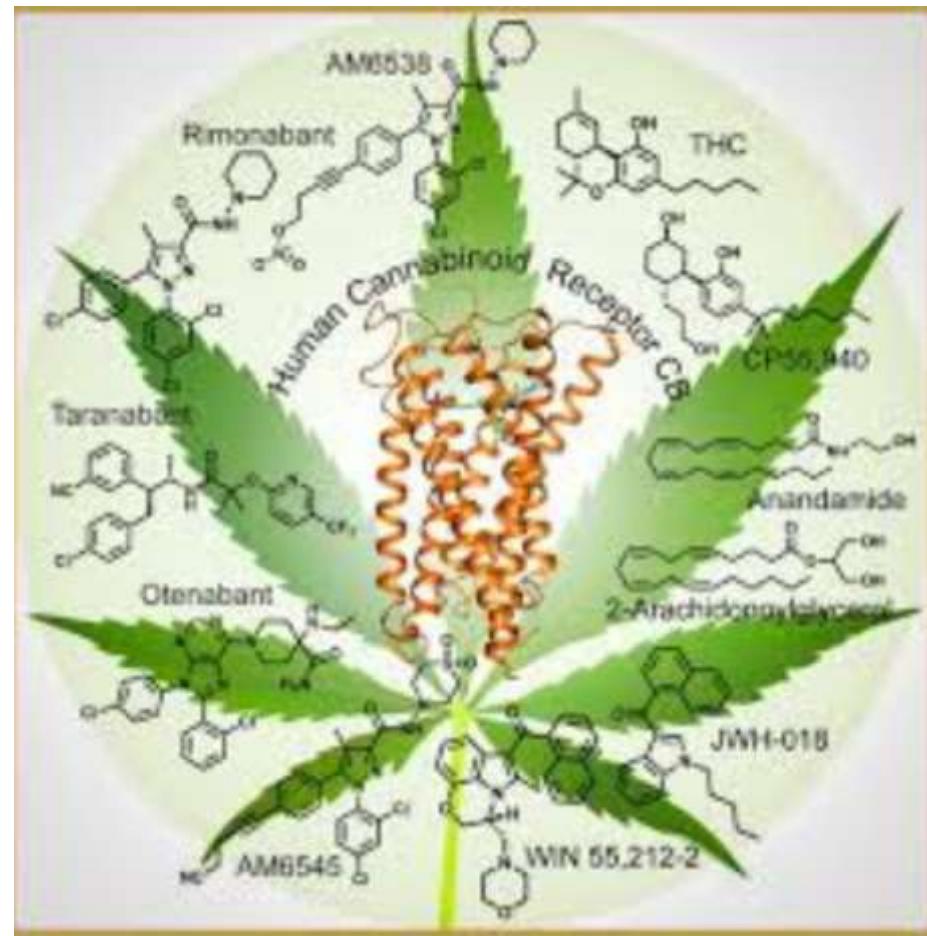
Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

Dérivés de l'acide arachidonique
Endocannabinoïdes
MODULATEUR de récepteurs



Synapse avec
récepteurs CB1

ience



Endocannabinoïdes

Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

Dérivés de l'acide arachidonique

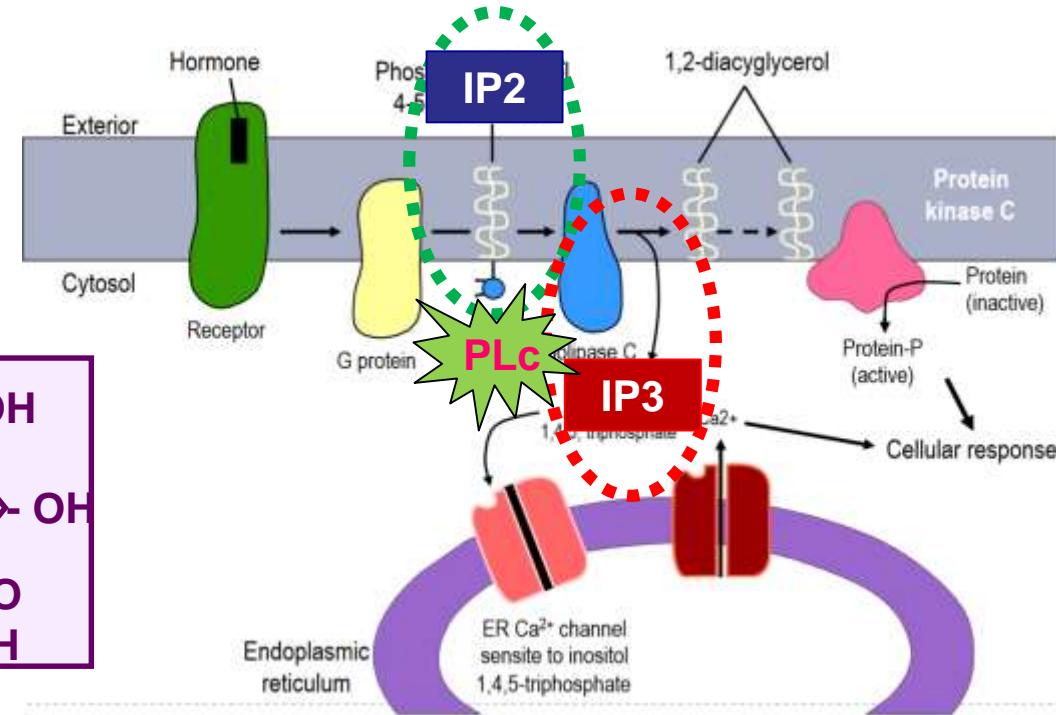
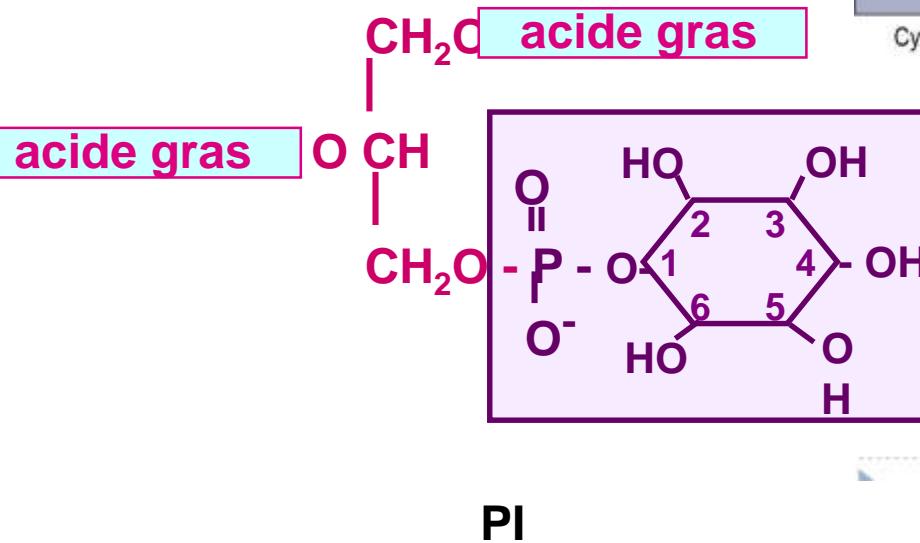
Endocannabinoïdes

MODULATEUR de récepteurs

Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

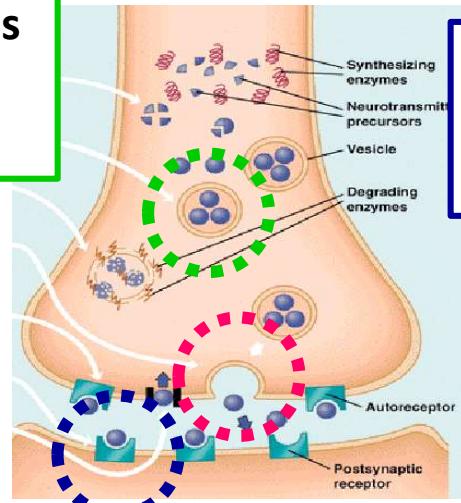
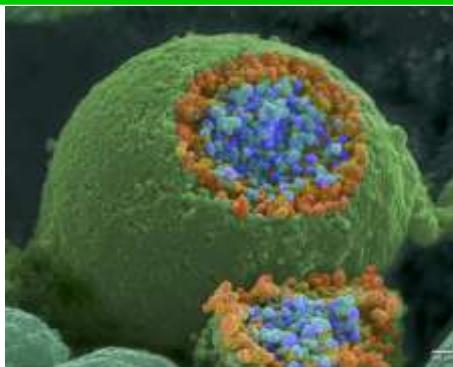
Dérivés de l'acide arachidonique
Endocannabinoïdes
MODULATEUR de récepteurs

Phospholipide : phosphatidyl inositol (PI)
TRANSDUCTION du signal récepteuriel

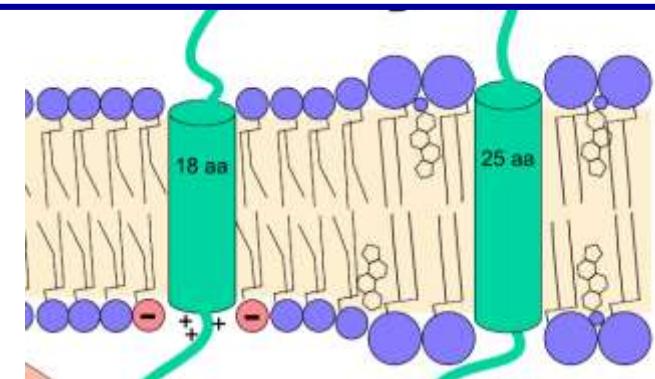


La synapse = une machinerie membranaire lipidique

Les vésicules présynaptiques = des sphères membranaires de taille variable

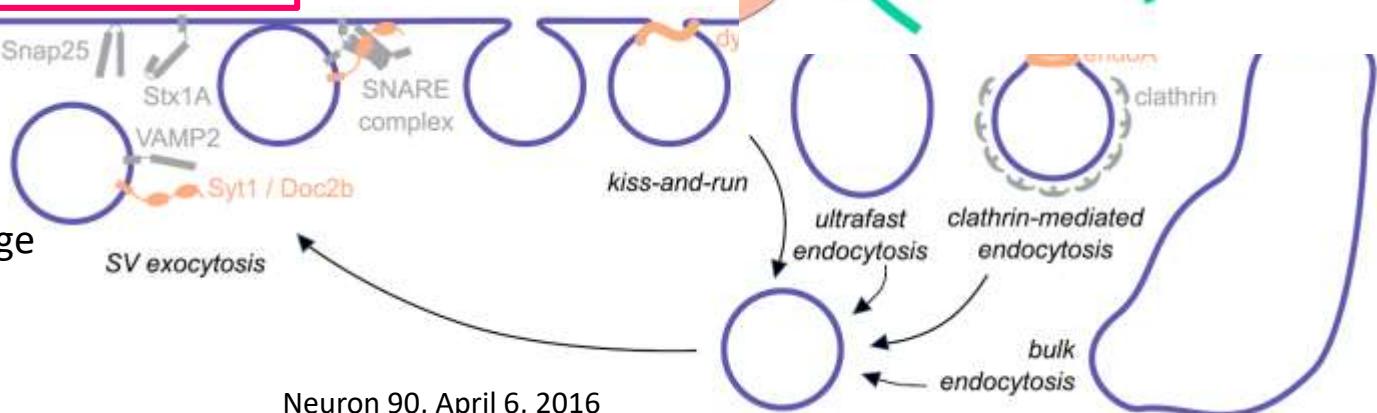


La conformation des protéines réceptrices est modulée par les lipides membranaires



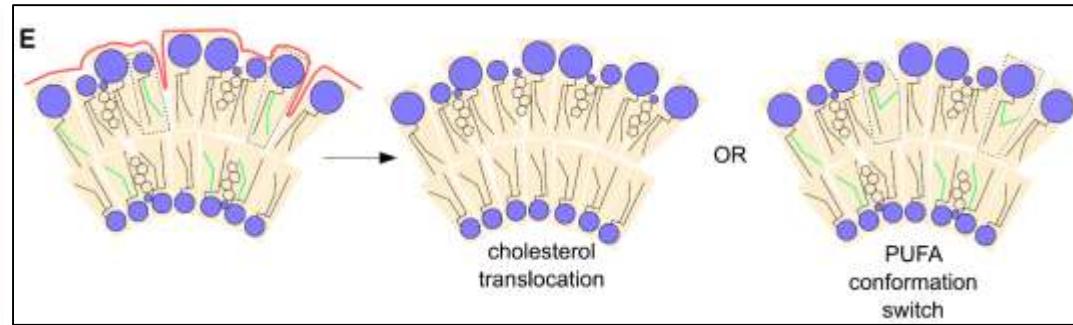
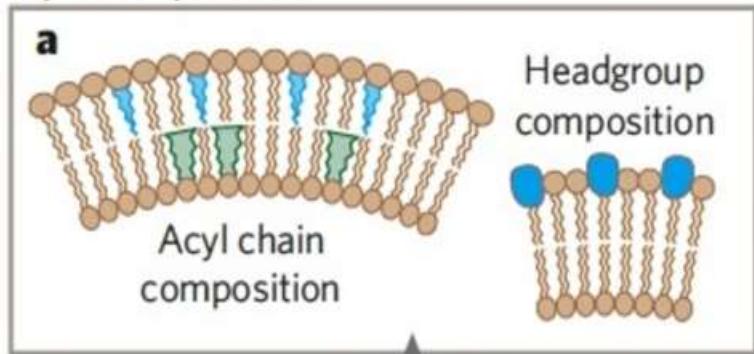
L'exocytose = une fusion de 2 membranes lipidiques

- Fusion par le complexe SNARE
- Lipides favorisant la fusion
- Protéines de remodelage
- Kiss-and-run, ultrafast endocytosis, CME, ou bulk endocytosis.



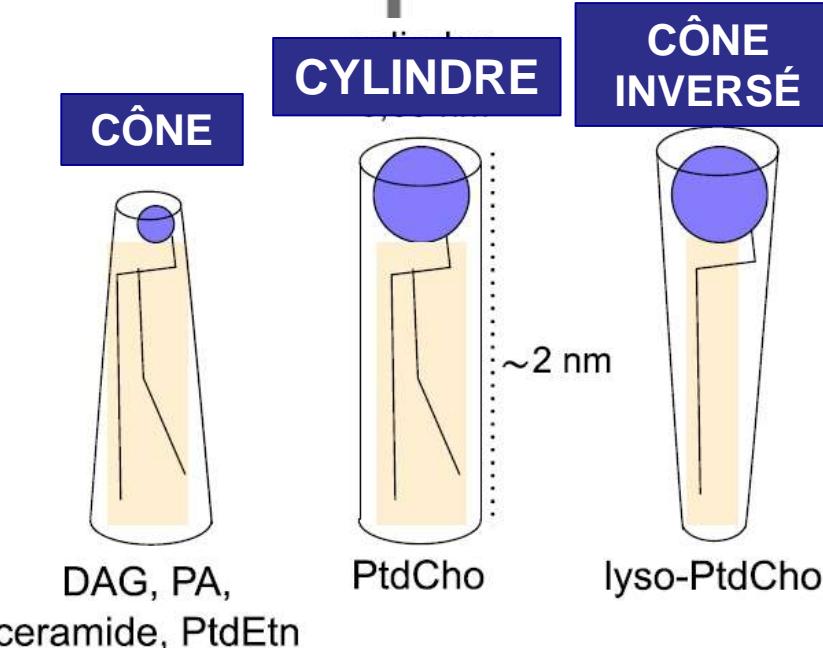
Approche biophysique du rôle des lipides : la courbure membranaire

Lipid composition



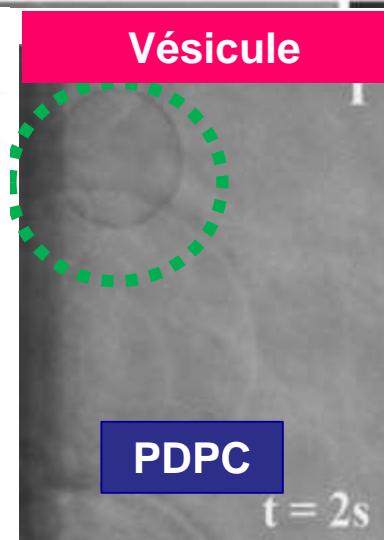
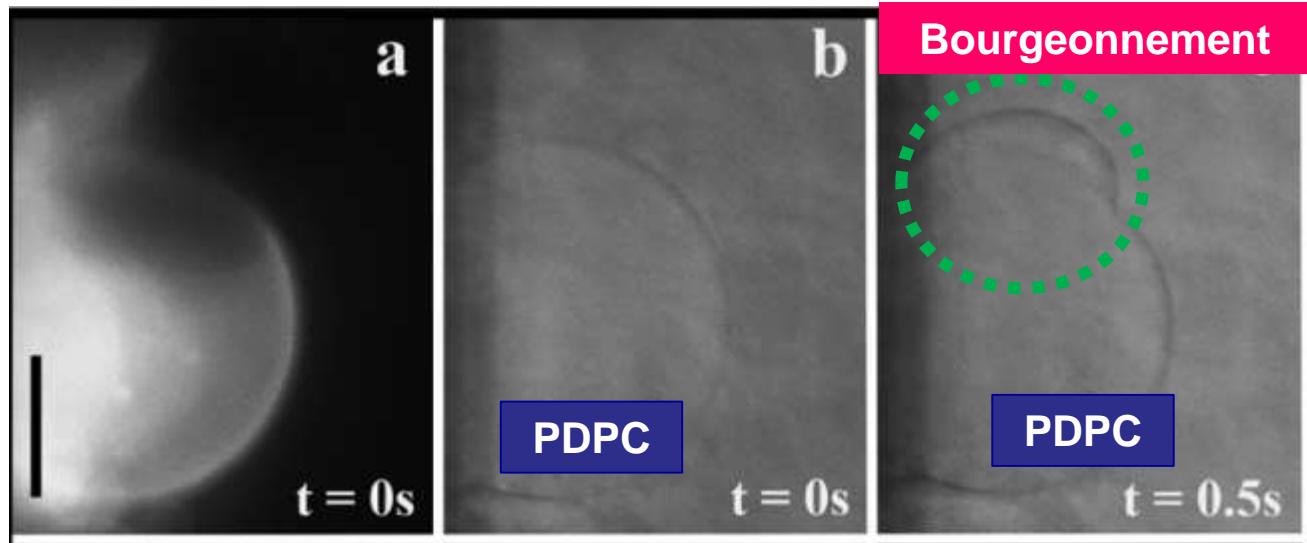
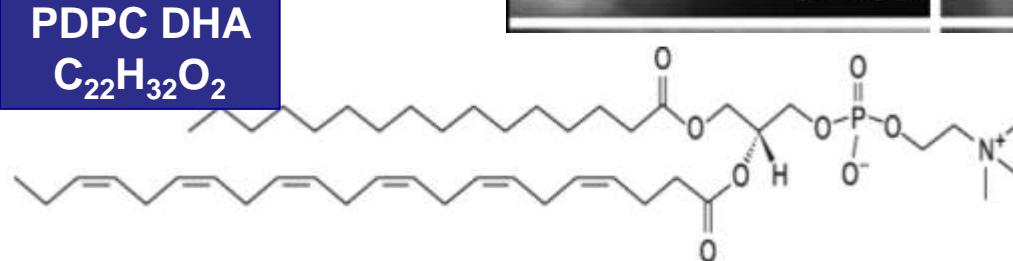
Asymétrie – nature des PL - cholestérol

A



La teneur en acides gras polyinsaturés permet ou non le processus de vésiculation membranaire

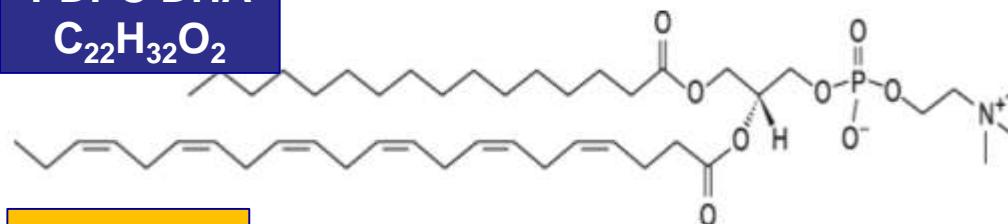
Effet de l'enzyme PLA₂ sur une GUV PC/SM/chol



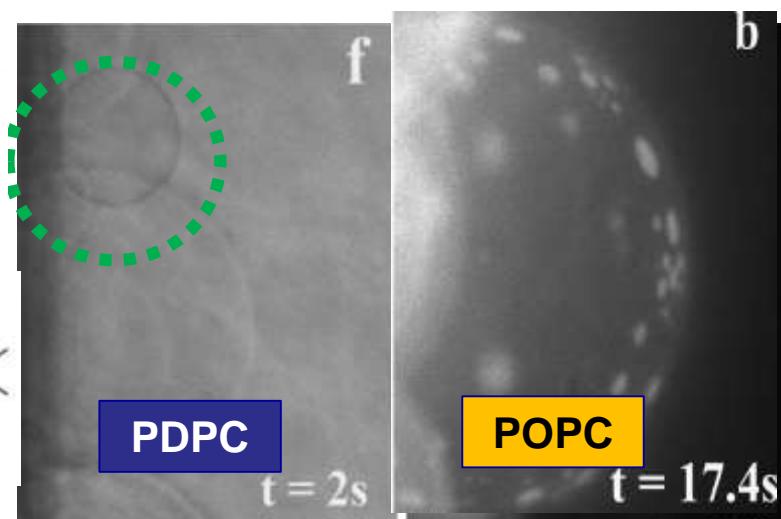
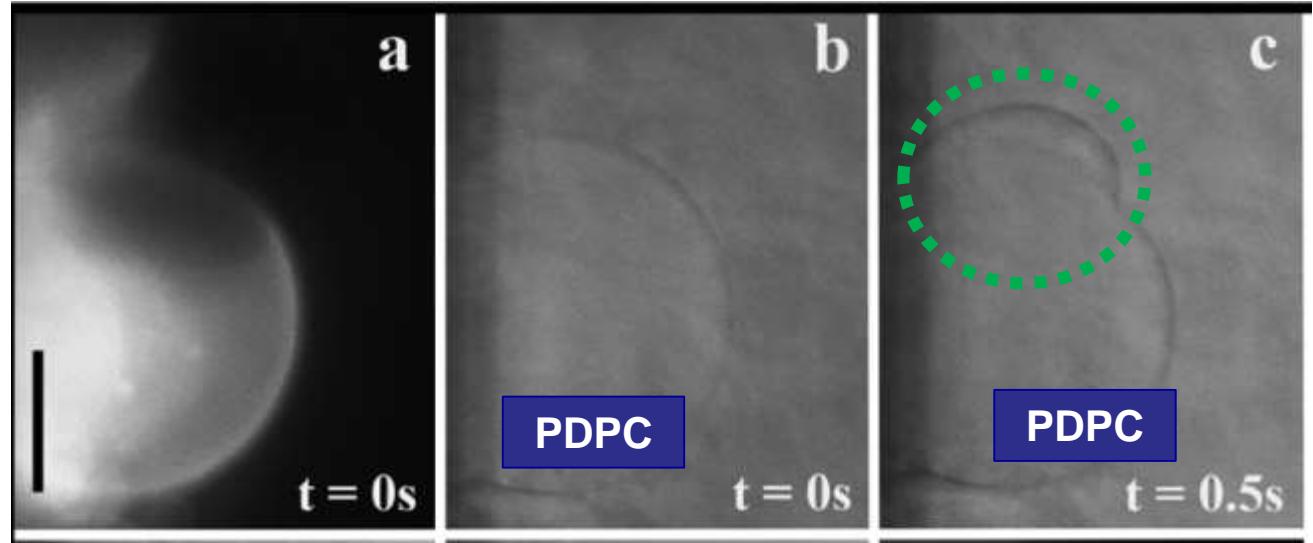
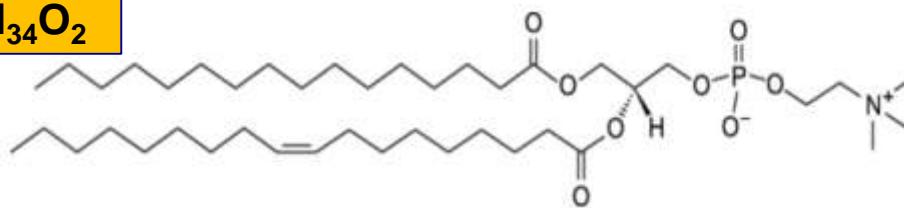
La teneur en acides gras polyinsaturés permet ou non le processus de vésiculation membranaire

Effet de l'enzyme
PLA₂ sur une GUV
PC/SM/chol

PDPC DHA
 $C_{22}H_{32}O_2$



POPC OA
 $C_{18}H_{34}O_2$

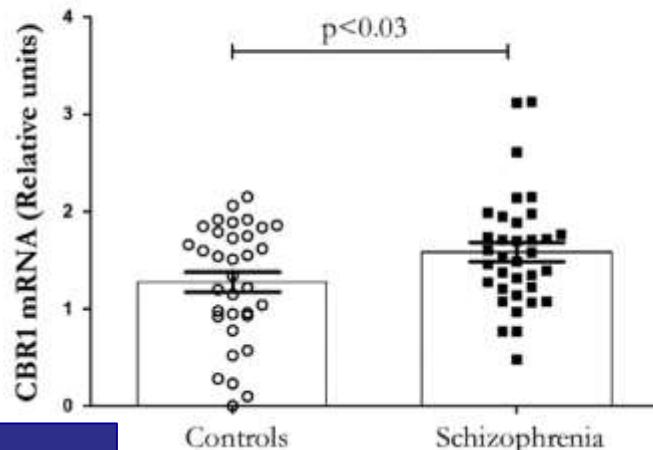


Atteinte des lipides dans la physiopathologie de la schizophrénie

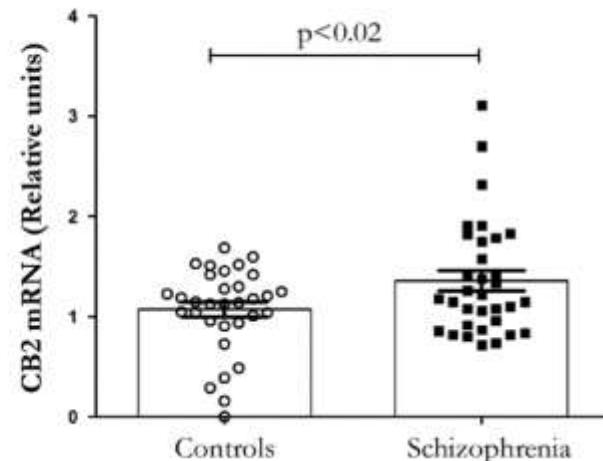
Atteinte des endocannabinoïdes

Corrélation entre expression des récepteurs CB périphériques et atteintes cognitives dans la schizophrénie

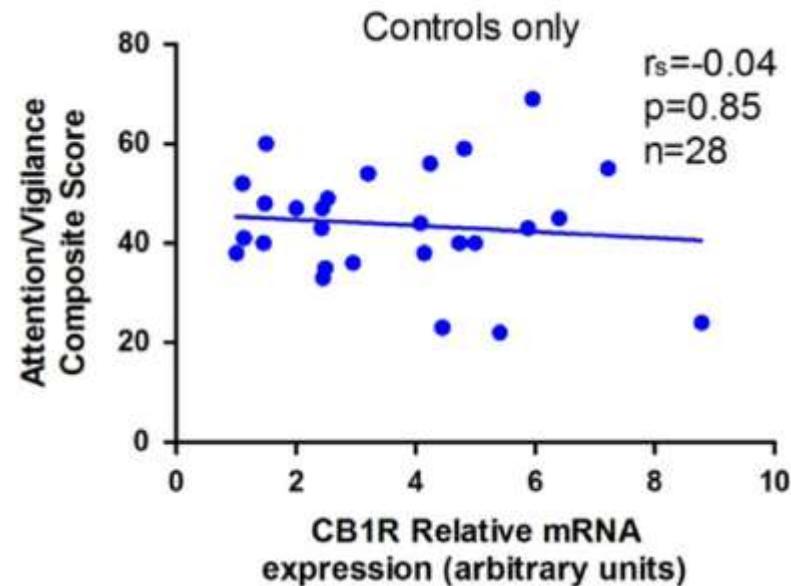
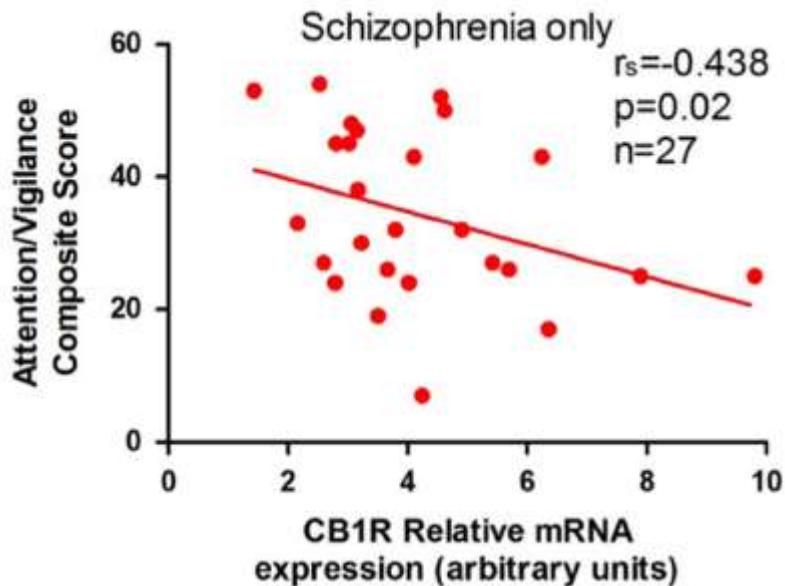
CB1R mRNA expression in PBMCs



CB2R mRNA expression in PBMCs

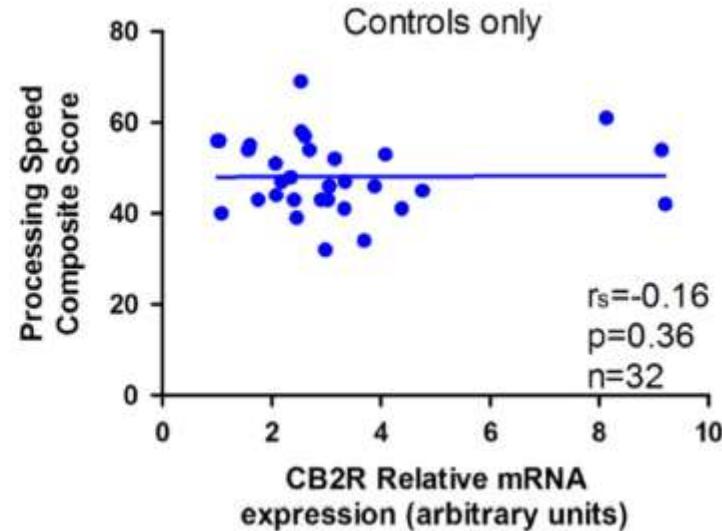
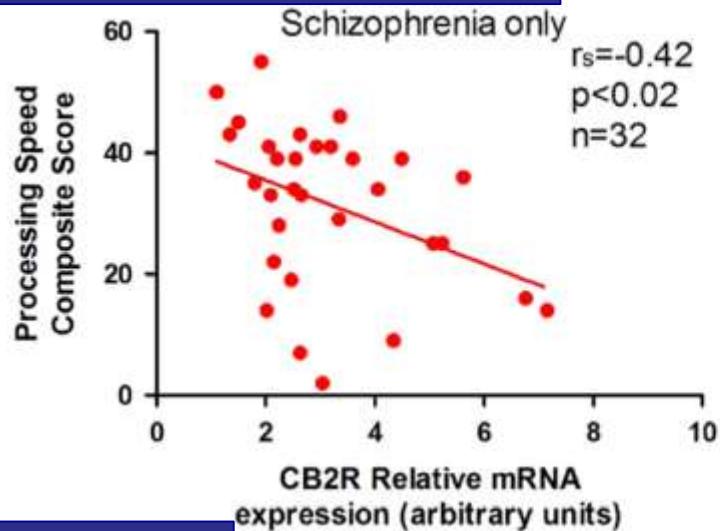


Attention - vigilance

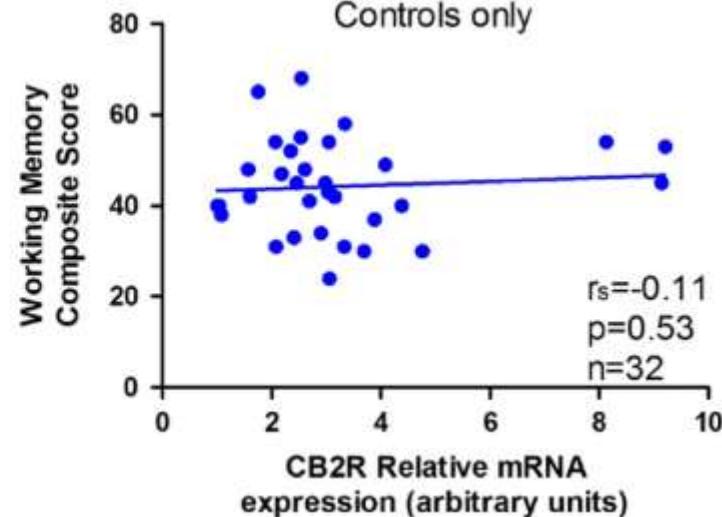
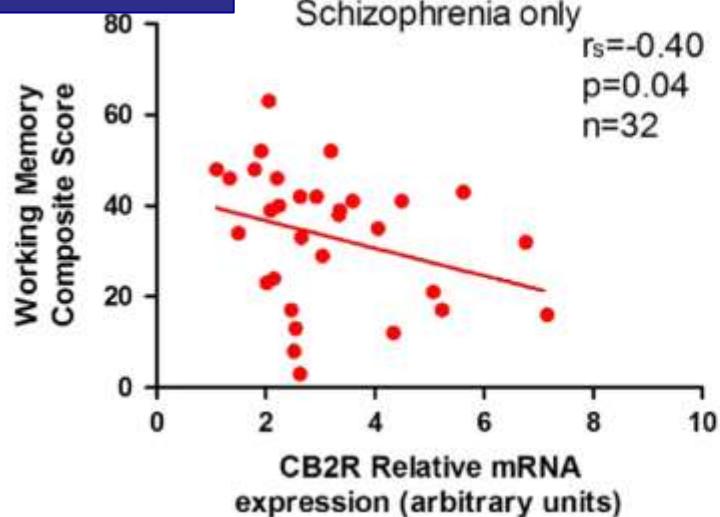


Corrélation entre expression des récepteurs CB périphériques et atteintes cognitives dans la schizophrénie

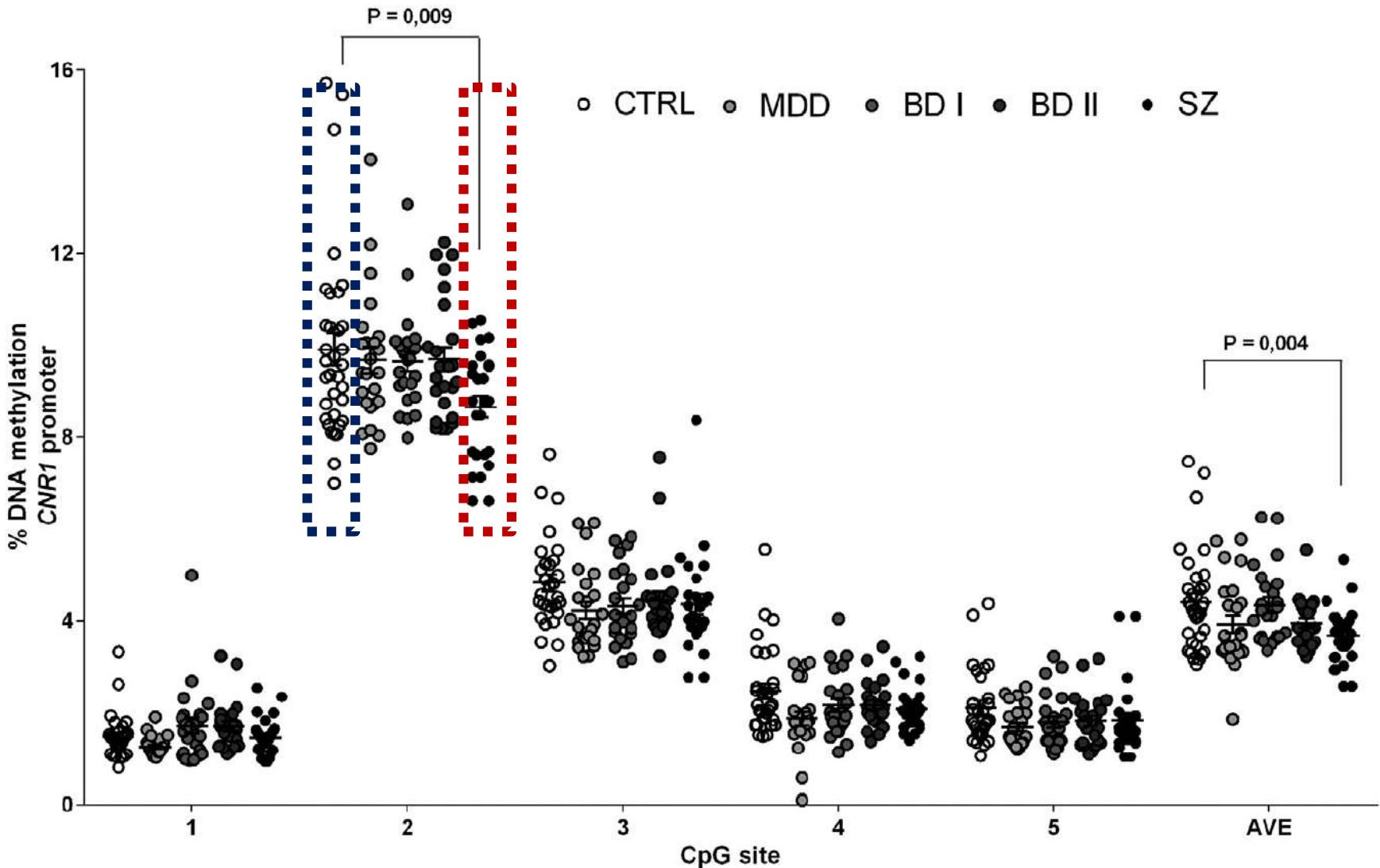
Vitesse de traitement de l'information



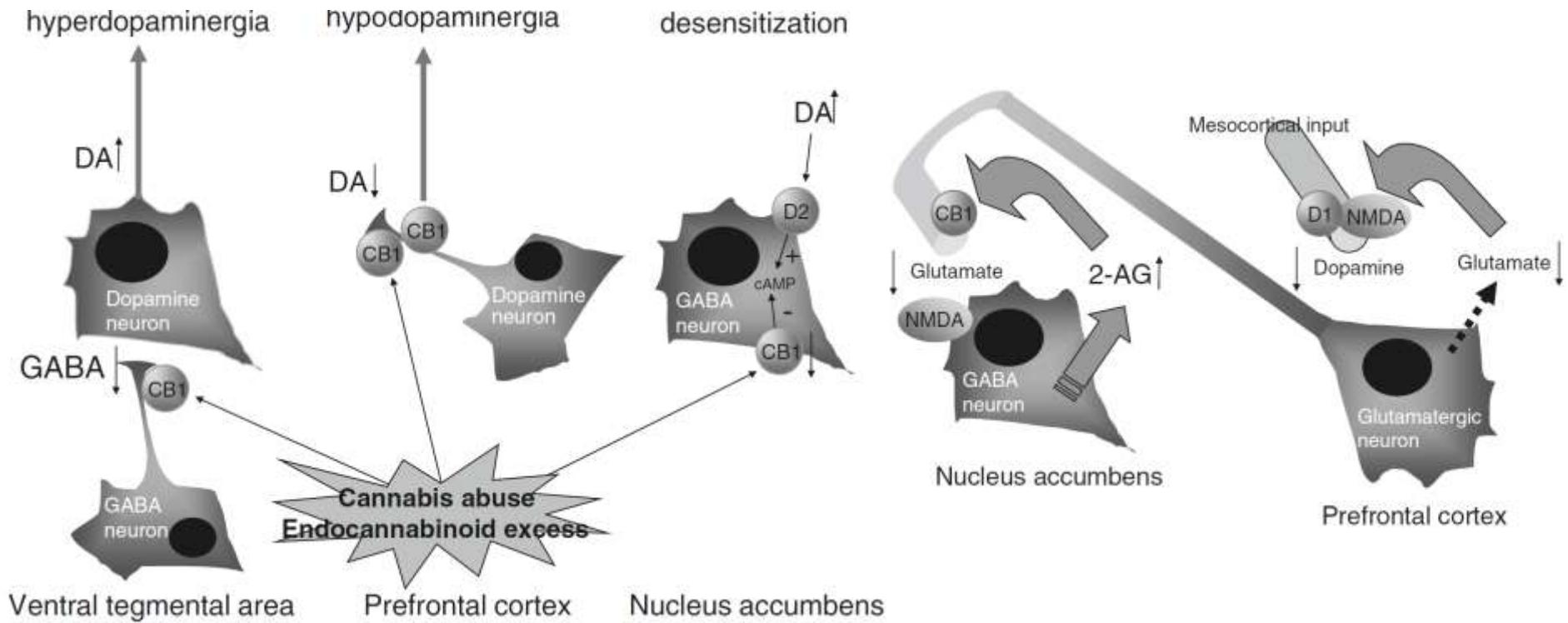
Mémoire de travail



Méthylation de l'ADN codant pour le gène promoteur du CB1R



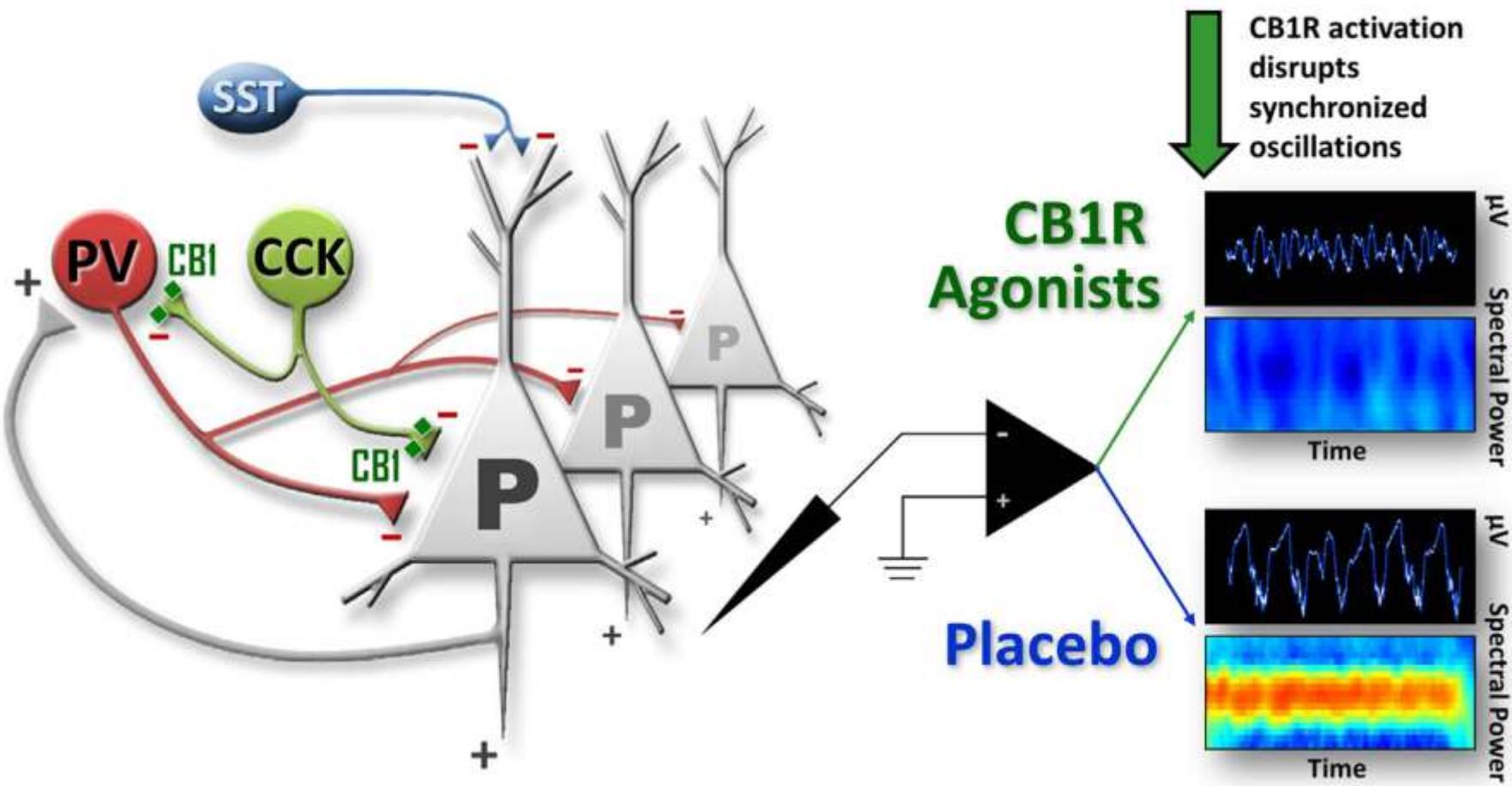
Rôle de l'excès d'endocannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie : la neurotransmission



Sur le système
dopaminergique

Sur le système
glutamatergique

Rôle de l'excès d'endocannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie : les oscillateurs cérébraux



Atteinte des phospholipides et des acides gras

Anomalies lipidiques membranaires dans la schizophrénie

- **Modification des lipides structuraux membranaires dans la schizophrénie**
 - Présente chez 50-70% des patients
 - Consiste en une modification de la composition et de la distribution des PL/AGPI
 - Cette anomalie est présente dans les membranes des tissus périphériques (GR) et centraux
 - Elle est accompagnée par un déficit en plasmalogènes de PE
 - Cette altération existe chez les sujets en 1^{er} épisode, naïfs de traitement

^{31}P -MRS chez 11 sujets schizophrènes versus sujets sains

Cingulaire antérieur

PCh (-) $p = 0.01$

PE (-) $p = 0.001$

Préfrontal D

PE (-) $p = 0.046$

PC (-) $p = 0.03$

Thalamus G

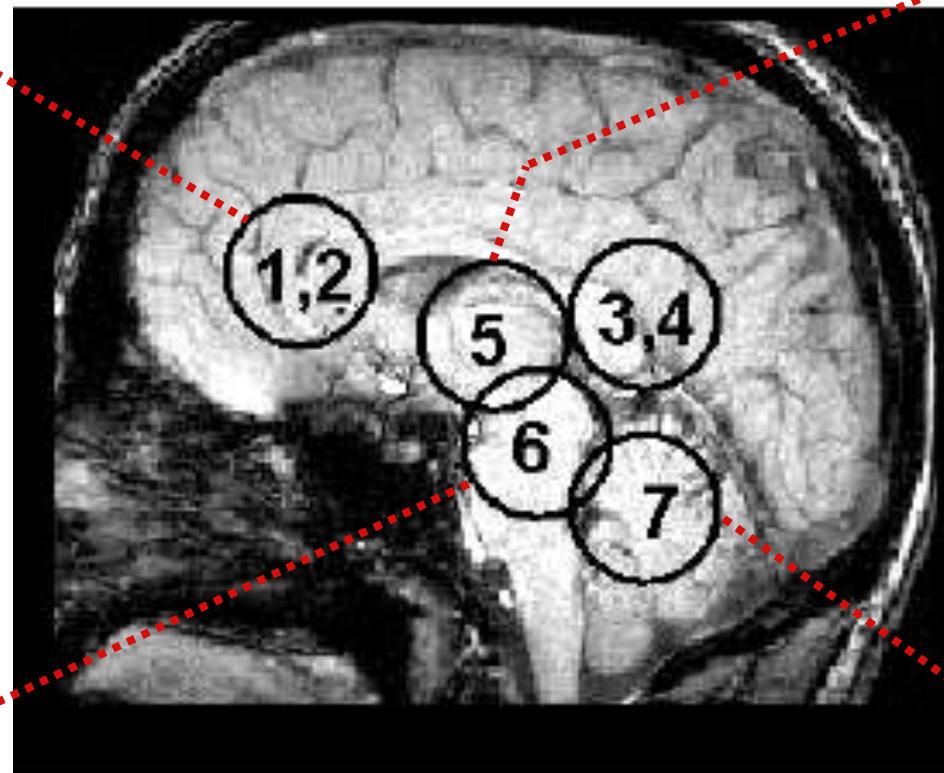
PE (-) $p = 0.001$

Cervelet

PE (+) $p = 0.04$

Hippocampe G

PE (+) $p = 0.02$



Mesures en ^{31}P -MRS du métabolisme cérébral du P chez des apparentés de SCZ et des HC sans antécédents familiaux psychotiques

TABLE 1. Measures of Cerebral Phosphate Metabolism in 14 Children or Siblings of Patients With Schizophrenia (High-Risk Subjects) and 14 Comparison Subjects With No First-Degree Relative With Schizophrenia Spectrum Disorder

Measure ^a	High-Risk Subjects		Comparison Subjects		Result of Mann-Whitney U Test	
	Mean	SD	Mean	SD	U	p
Phosphodiesters (%)	37.59	4.35	34.87	2.36	51.0	0.03*
Phosphomonoesters (%)	9.18	2.75	10.72	2.11	70.0	0.21
Ratio of phosphomonoesters to phosphodiesters	0.25	0.08	0.31	0.06	51.5	0.03*
Total adenosinetriphosphate (%)	34.57	3.22	34.65	3.58	93.0	0.84
Phosphate phosphocreatine (%)	9.93	1.77	10.97	1.16	55.0	0.05
Ratio of phosphate phosphocreatine to total adenosinetriphosphate	0.29	0.05	0.32	0.05	65.0	0.14
Inorganic phosphate (%)	8.43	2.62	8.72	2.09	86.0	0.60
pH	6.99	0.06	7.01	0.04	70.0	0.21

^a Determined with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. Values are relative peak areas.

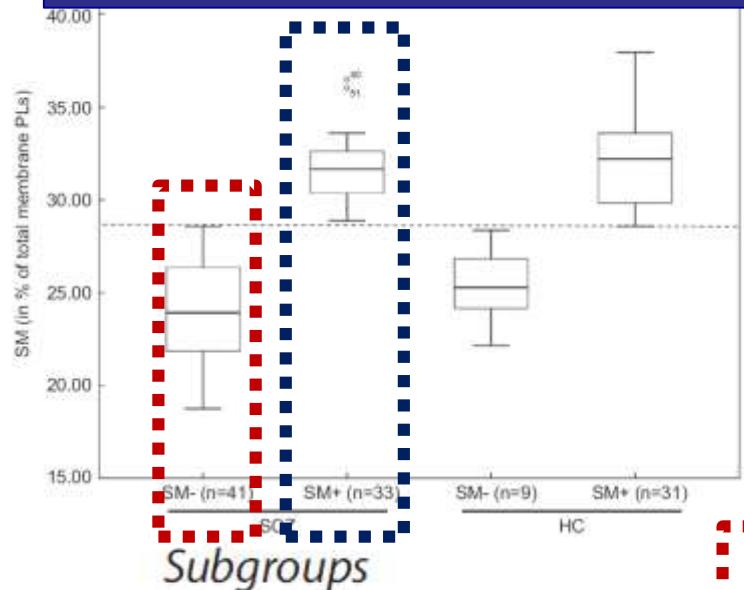
*p<0.05.

– N = 14 mean age= 16.7

N=14 paired HC

Déficit en SM et PL membranaires dans la schizophrénie

Pourcentage de SM membranaire



SCZ (n = 74)

P-value

Subgroups

c/SM - (n = 41)

c/SM+ (n = 33)

Phospholipid

Mean (%)

s.d.

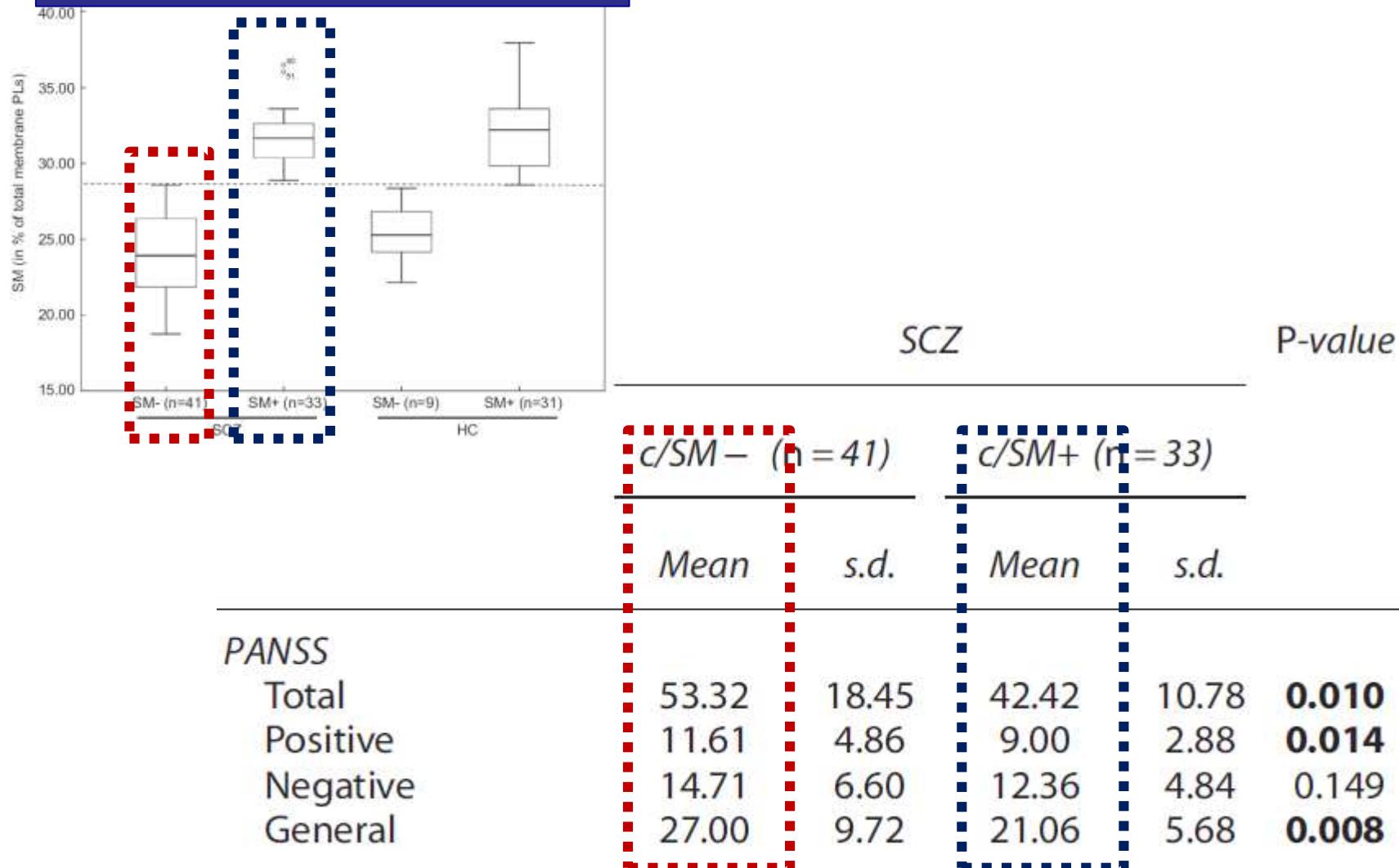
Mean (%)

s.d.

PE	27.12	4.23	16.53	5.48	< 0.0001
PC	38.64	5.07	45.04	5.24	< 0.0001
SM	23.92	2.69	31.66	1.76	< 0.0001
PS	10.31	3.44	6.77	1.72	< 0.0001
Plasmalogen PE	5.34	0.76	6.53	0.17	< 0.0001

Déficit en SM membranaire et symptômes dopaminergiques dans la schizophrénie

Pourcentage de SM membranaire

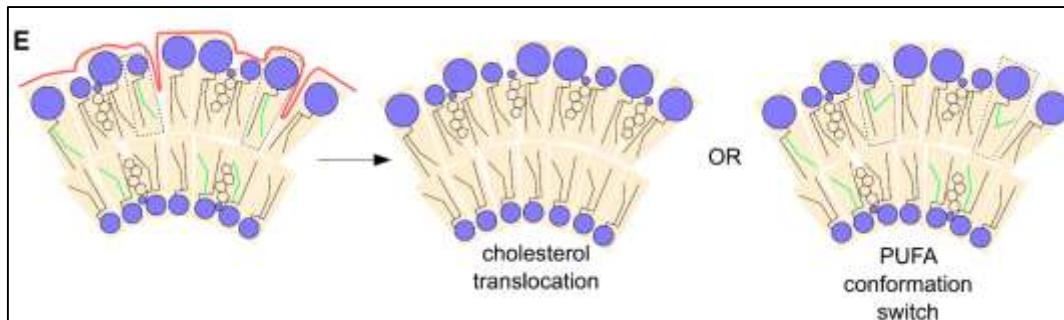
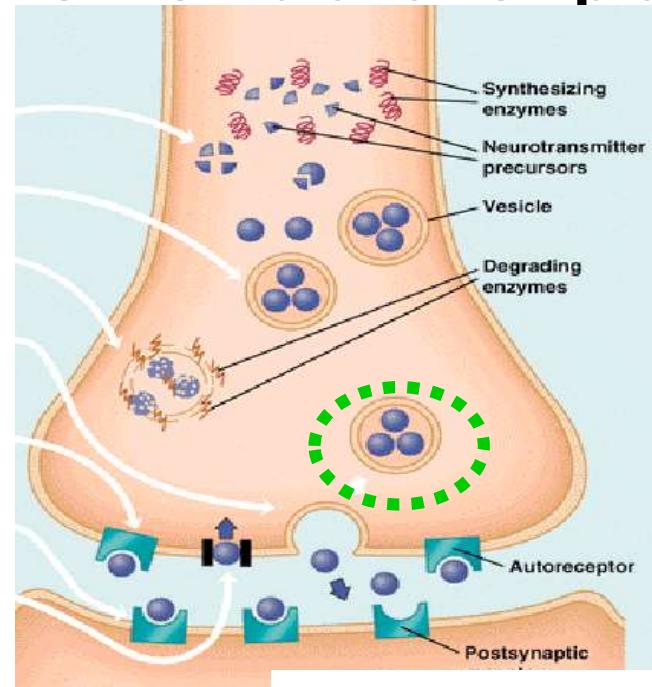
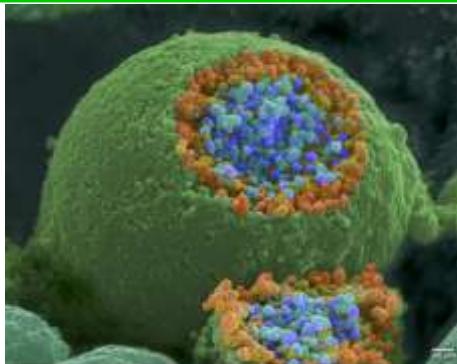


Déficit en SM membranaire et manifestations dopaminergiques dans la schizophrénie

	<i>c/SM –</i>		<i>c/SM+</i>			
	<i>Mean</i>	<i>s.d.</i>	<i>Mean</i>	<i>s.d.</i>		
<i>CPT-AX</i>						
Hit rate	85.71	23.41	78.57	28.24	0.729	0.396
Reaction time mean	498.58	101.4	584.41	167.54	4.943	0.030
False alarm	9.08	12.86	6.73	13.85	4.59	0.036
<i>SAT1</i>	(n = 36)		(n = 28)			
Response time mean	350.8	88.3	349.43	94.89	0.01	0.922
Imp Adap Sal	8.83	42.63	1.83	58.55	0.224	0.638
Imp Aber Sal	31.17	22.56	22.06	21.19	2.787	0.102
Exp Adap Sal	1.25	28.86	28.33	31.79	10.02	0.003
Exp Aber Sal	6.83	7.47	7.86	14.02	1.758	0.192
Money	853.77	329.93	792.05	364.02	0.466	0.498
<i>WCST</i>	(n = 26)		(n = 21)			
Trials	106.45	23.09	89.58	21.25	4.242	0.048
Correct responses	64.05	16.02	69.42	9.14	0.685	0.414
Errors	42.41	31.28	20.17	19.05	5.636	0.024
Pers responses	23.95	21.7	12.08	16.02	6.781	0.014
Pers errors	21	17.55	11.08	13.71	6.524	0.016
Non pers errors	21.41	18.39	9.08	6.08	4.86	0.035

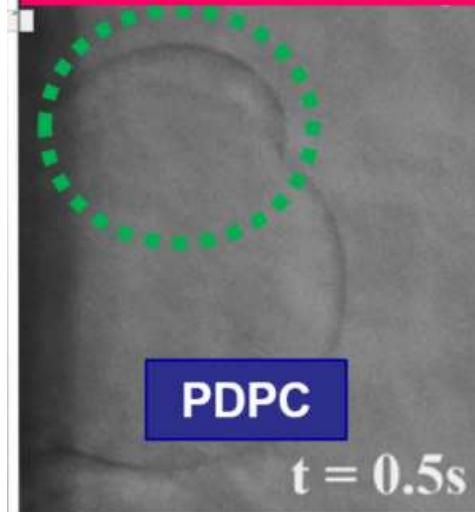
La synapse = une machinerie membranaire lipidique

Les vésicules présynaptiques = des sphères membranaires de taille variable



Asymétrie – nature des PL - cholestérol

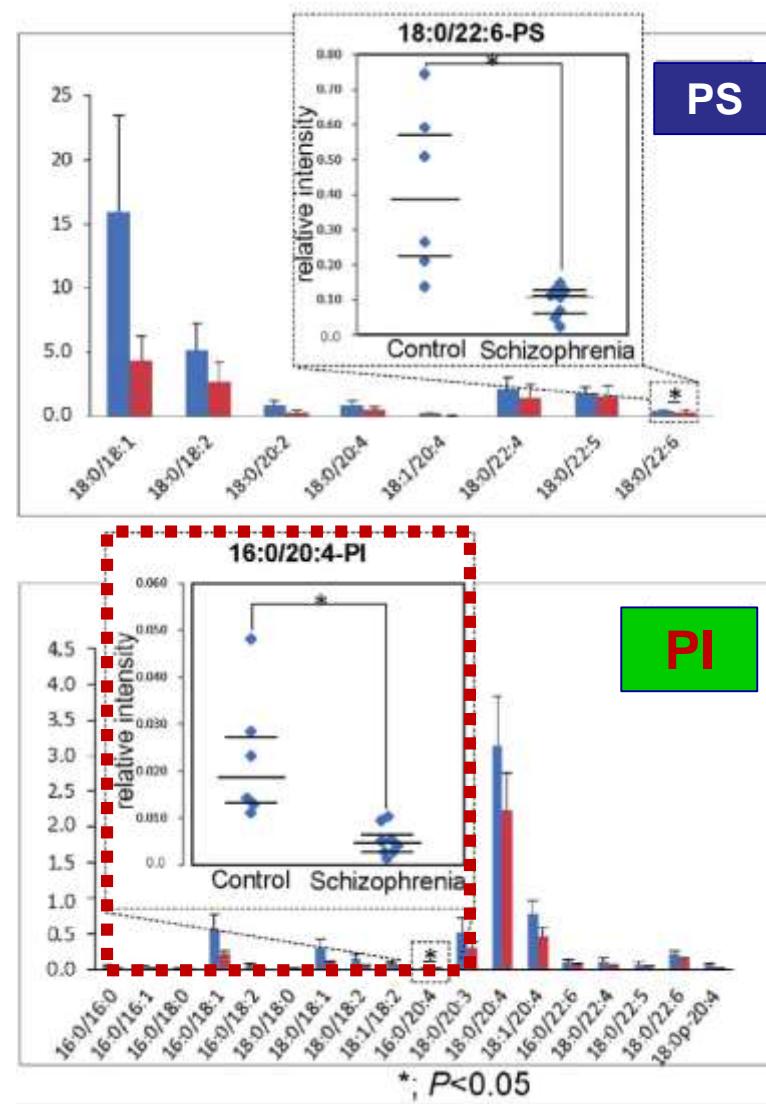
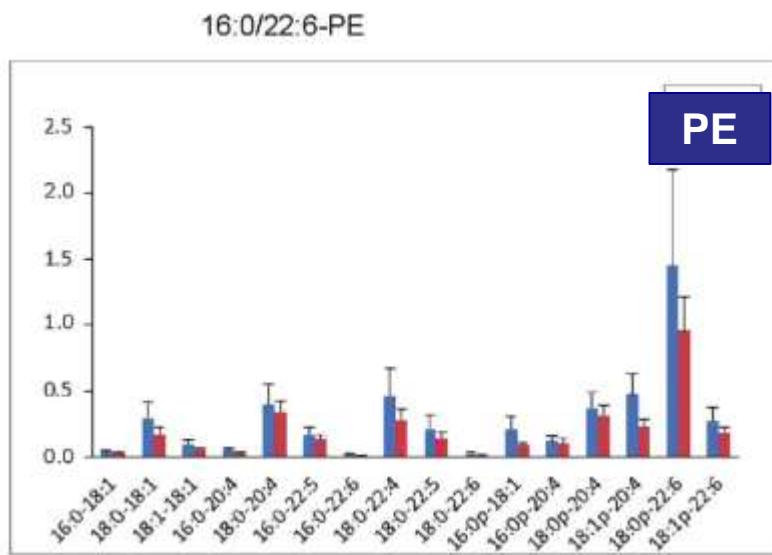
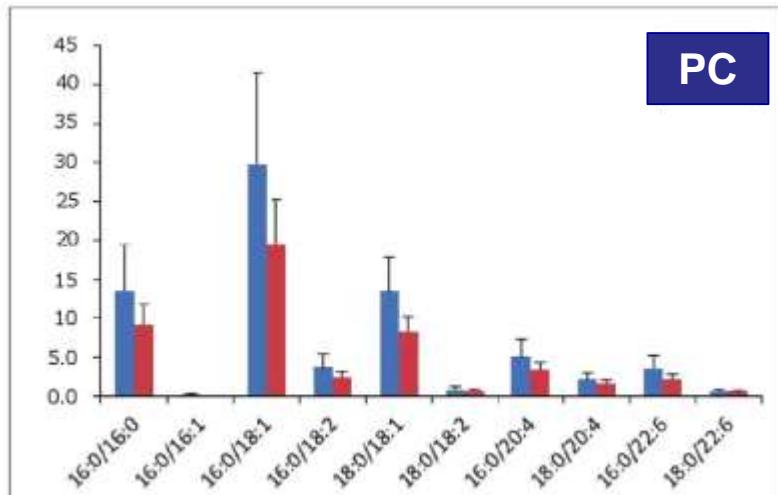
Bourgeonnement



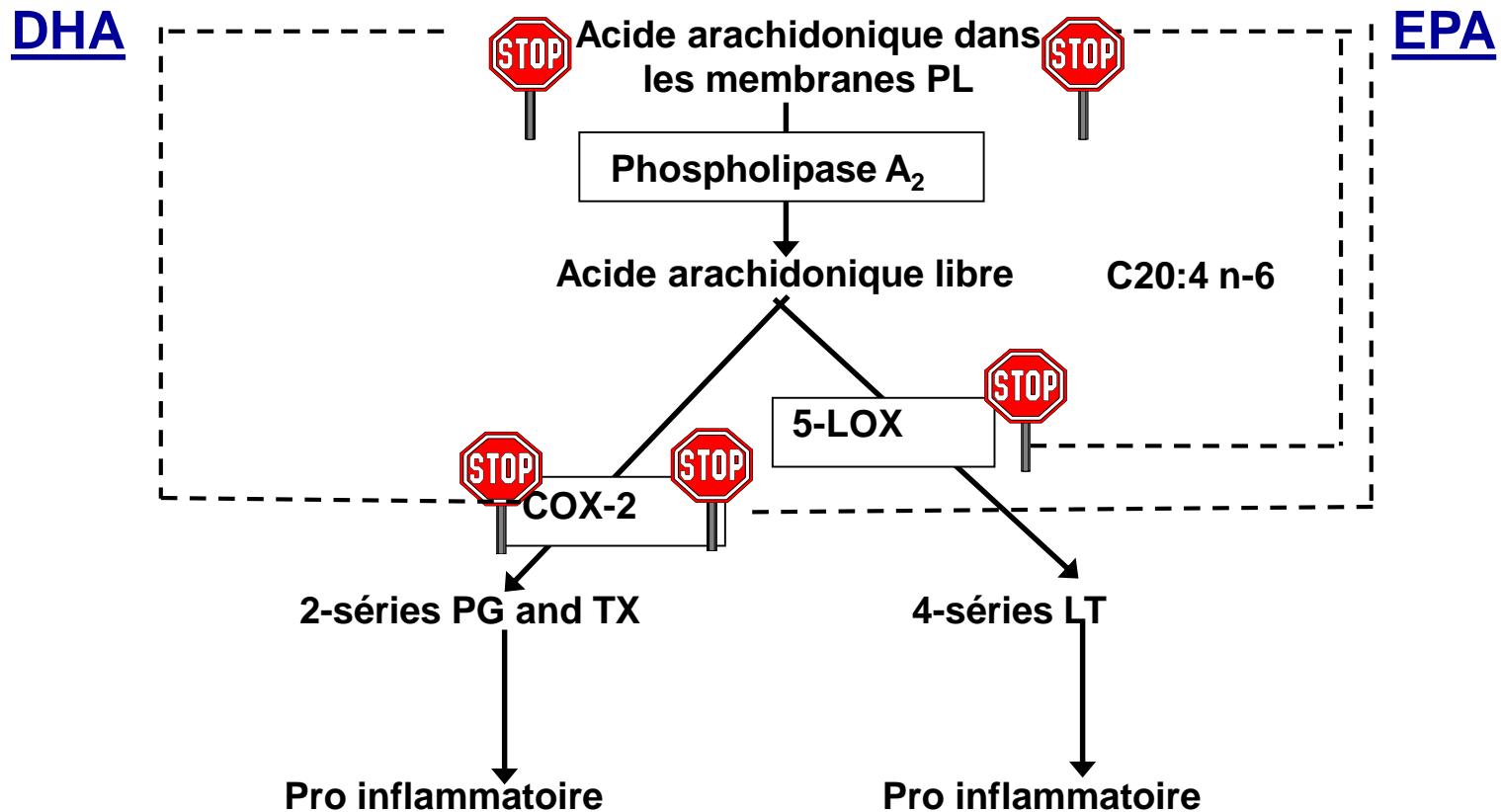
Autres atteinte lipidiques

Rôle dans la signalisation du PI

Mesures des PL en LC-ESI/MS/MS et en imaging mass spectrometry (IMS) du CPF de SZZ (post-mortem)



Action anti-inflammatoire des acides gras n-3



TX : thioxanthènes LT : leucotriènes PG : prostaglandine

Conclusion

- Les lipides structuraux de la membrane influencent la signalisation, notamment cérébrale
- Cet effet résulte d'anomalies biophysiques de la membrane et aussi biologiques
- Ces atteintes ont probablement un effet sur d'autres troubles et peuvent favoriser le syndrome métabolique
- Dans une population de schizophrènes, on a pu mettre en évidence un sous-groupe de sujet présentant une diminution de SM et de l'ensemble des autres PL
- De nombreuses autres pistes de recherche ouvrent des horizons thérapeutiques nouveaux