

<http://www.mdsabstracts.org/abstract/pbt434-prevents-the-accumulation-of-glial-cell-inclusions-and-insoluble-alpha-synuclein-in-a-mouse-model-of-multiple-system-atrophy>
2018-10-07

Congrès 2018 [International Parkinson and Movement Disorder Society](#).
Hong-Kong : du 5 au 9 octobre 2018 / Meeting Abstracts

PBT434 empêche l'accumulation d'inclusions dans les cellules gliales d'alpha-synucléine insoluble, dans un modèle murin d'atrophie multi-systématisée

D. Finkelstein, P. Adlard, N. Stefanova, D. Stamler (Parkville, Vic, Australie)

Objectif : Évaluer PBT434 dans un modèle murin transgénique d'atrophie multi-systématisée (AMS)

Contexte : Le PBT434 est une nouvelle forme du composé quinazolinone qui inhibe l'accumulation et l'agrégation de protéines. Dans de nombreux modèles animaux de la maladie de Parkinson, PBT434 réduit l'agrégation de l'alpha-synucléine et le stress oxydatif, préserve les neurones et améliore la fonction motrice, notamment chez les souris modèles transgéniques d'AMS (PLP-alpha-Syn) qui surexpriment l'alpha-synucléine, présentent des déficits parkinsoniens et manifestent une pathologie oligodendrogliale. Le PBT434 administré par voie orale pénètre facilement dans la barrière hémato-encéphalique et est bien toléré dans les études de toxicologie chez le chien et le rat. L'affinité du PBT434 pour le fer est supérieure à celle de l'alpha-synucléine mais inférieure à celle des protéines de trafic de fer endogènes, par exemple la ferritine.

Méthodes: PBT434 ou le véhicule a été administré par voie orale pendant 4 mois à raison de 30 mg / kg / jour à partir de 7 ou 12 mois. Les souris ont été abattues à l'âge de 11 ou 16 mois. Le nombre de neurones nigraux a été évalué à 11 et 16 mois et les inclusions de cellules gliales (GCI) de la substance noire (SN) et des pons à 16 mois ont été évaluées par stéréologie. L'analyse par Western blot a été utilisée pour évaluer l'alpha synucléine agrégée. Les tests ont été réalisés à 11 et 16 mois.

Résultats : à 11 et 16 mois, PBT434 a réduit l'agrégation de l'alpha-synucléine (P = 0,025 et 0,005, respectivement) et préservé les neurones SN (P = 0,086 et 0,001, respectivement). À 16 mois, PBT434 a réduit le nombre de GCI en SN et en pons (P = 0,0007 et 0,001, respectivement). PBT434 a amélioré la fonction motrice lors du test des pôles à 16 mois (p = 0,049). Conclusions: PBT434 a réduit l'agrégation de l'alpha-synucléine et les inclusions de cellules gliales, préservé les neurones SN et amélioré la fonction motrice dans un modèle animal de MSA. PBT434 est une petite molécule « chaperonne » du fer, susceptible de traiter l'AMS.

Pour citer ce résumé dans le style AMA: D. Finkelstein, P. Adlard, N. Stefanova, D. Stamler. PBT434 empêche l'accumulation d'inclusions de cellules gliales et d'alpha-synucléine insoluble dans un modèle murin d'atrophie multisystématisée [résumé]. *Mov Disord*. 2018; 33 (suppl 2).

PBT434 prevents the accumulation of glial cell inclusions and insoluble alpha-synuclein in a mouse model of Multiple System Atrophy

D. Finkelstein, P. Adlard, N. Stefanova, D. Stamler (Parkville, Vic, Australia)

Objective: To evaluate PBT434 in a transgenic mouse model of multiple system atrophy (MSA)

Background: PBT434 is a novel quinazolinone inhibitor of iron-mediated protein accumulation and aggregation. In multiple animal models of Parkinson disease, PBT434 reduces alpha-synuclein aggregation and oxidative stress, preserves neurons and improves motor function (DOI 10.1186/s40478-017-0456-2). A transgenic model of MSA (PLP-alpha-Syn) overexpresses alpha-synuclein, has parkinsonian deficits and manifests oligodendroglial pathology (DOI:10.1016/j.expneurol.2010.05.008). Orally administered PBT434 readily penetrates the blood brain barrier and is well-tolerated in rat and dog toxicology studies. The affinity of PBT434 for iron is greater than that of alpha-synuclein but lower than that of endogenous iron trafficking proteins, e.g., ferritin.

Methods: PBT434 or vehicle was administered orally for 4 months at 30 mg/kg/day starting at age 7 or 12 months. Mice were culled at 11 or 16 months of age. Nigral neuron counts were assessed at 11 and 16 months and glial cell inclusions (GCI) of the substantia nigra (SN) and pons at 16 months were assessed by stereology. Western blot analysis was used to assess aggregated alpha synuclein. The pole test was done at 11 and 16 months.

Results: At 11 and 16 months, PBT434 reduced alpha-synuclein aggregation ($P=0.025$ and 0.005 , respectively) and preserved SN neurons ($P=0.086$ and 0.001 , respectively). At 16 months, PBT434 reduced the number of GCI in SN and pons ($P=0.0007$ and 0.001 , respectively). PBT434 improved motor function on the pole test at 16 months ($P=0.049$).

Conclusions: PBT434 reduced alpha-synuclein aggregation and glial cell inclusions, preserved SN neurons and improved motor function in an animal model of MSA. PBT434 is a small molecule iron chaperone with potential for treating MSA.

To cite this abstract in AMA style:

D. Finkelstein, P. Adlard, N. Stefanova, D. Stamler. PBT434 prevents the accumulation of glial cell inclusions and insoluble alpha-synuclein in a mouse model of Multiple System Atrophy [abstract]. *Mov Disord*. 2018; 33 (suppl 2). <http://www.mdsabstracts.org/abstract/pbt434-prevents-the-accumulation-of-glial-cell-inclusions-and-insoluble-alpha-synuclein-in-a-mouse-model-of-multiple-system-atrophy/>. Accessed October 29, 2018.