



Programme et résumés des présentations

Pavillon Desjardins-Pollack
Université Laval

La 6e Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval

22 octobre 2012, Pavillon Desjardins-Pollack

Bienvenue à la 6e Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval. Cette rencontre annuelle s'adresse aux étudiants, stagiaires postdoctoraux, professeurs et cliniciens du réseau de l'Université Laval impliqués dans la recherche en neurosciences et/ou santé mentale, et à ceux que ce secteur de recherche intéresse. Il s'agit d'une occasion privilégiée pour les participants de présenter leurs travaux de recherche, d'apprendre, de rencontrer des collègues et d'établir des collaborations.

Cette Journée est sous l'égide du Centre thématique de recherche en neuroscience (CTRN) que nous sommes présentement à mettre sur pied à partir du Centre de recherche sur le cerveau, le comportement et la neuropsychiatrie (CRCN), un centre universitaire reconnu par la Commission de la recherche. Le CTRN s'est donné comme objectif principal la promotion de la recherche et la formation des jeunes chercheurs en neurosciences dans le réseau de l'Université Laval. Il se veut un lieu d'interactions et de collaborations actives entre chercheurs œuvrant dans différents secteurs des neurosciences, de la neurologie, de la neurochirurgie, de la psychologie et de la psychiatrie.

Le programme de la Journée comprend des présentations orales données par des professeurs, suivies d'une session de présentations par affiche de travaux de recherche des étudiants, résidents et stagiaires qui œuvrent dans les différents milieux (CHA, CHUQ, CIRRIIS et IUSMQ) du réseau des neurosciences de l'Université Laval.

L'organisation de cette journée a bénéficié du soutien du CTRN, du Vice-rectorat à la recherche et à la création de l'Université Laval, du Vice-décanat à la recherche de la Faculté de médecine, de la division « Neurosciences » du Département de psychiatrie et de neurosciences, de la compagnie Genzyme Canada, de l'IRM Québec, ainsi que de la Coop Zone.

Bonne journée à toutes et à tous !

Paul De Koninck, Guy Drolet, Nicolas Dupré, Philip Jackson, André Parent
Comité organisateur



La 6e Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval

22 octobre 2012

Comité organisateur

Paul De Koninck

Professeur à la Faculté des sciences et de génie et chercheur au CR-IUSMQ

Guy Drolet

Professeur à la Faculté de médecine et chercheur au CR-CHUQ

Nicolas Dupré

Professeur à la Faculté de médecine et chercheur au CR-CHA de Québec

Philip Jackson

Professeur à la Faculté de sciences sociales et chercheur au CIRRIIS

André Parent

Professeur à la Faculté de médecine et chercheur au CR-IUSMQ

Soutien logistique

Alma Posvandzic

Programme de la Journée

8H00 Inscriptions

8H30 Mot de bienvenue

Pascal Daleau, Président de la Commission de la recherche

(Modératrice : Nathalie Gingras)

8H45 Présentation du CTRN

André Parent, FM-Psychiatrie & Neurosciences, CR-IUSMQ

Création du Centre Thématique de Recherche en Neurosciences

9H15 Conférence 1

Luc Vallières, FM-Médecine moléculaire & Neurosciences, CR-CHUQ

Patrouillage de la vasculature cérébrale par les phagocytes

10H15 Pause-café

(Modérateur : Paul De Koninck)

10H35 La relève 1

Amélie Achim, FM-Psychiatrie & Neurosciences, CR-IUSMQ

La comorbidité du trouble d'anxiété sociale en schizophrénie: une voie distincte vers les déficits de cognition sociale et les difficultés de fonctionnement?

11H05 La relève 2

François Gros-Louis, FM-Chirurgie, CR-CHA

Mauvais repliement de la protéine SOD1 dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : pertinence dans la pathogenèse de la maladie et le développement de nouvelles approches thérapeutiques

11H35 Conférence 2

Igor Timofeev, FM-Psychiatrie & Neurosciences, CR-IUSMQ

Sommeil et le Yin / Yang de la plasticité

12H30

Dîner

(Modérateur: Philip Jackson)

13H45 La relève 3

Frédéric Bretzner, FM-Psychiatrie & Neurosciences, CR-CHUQ
Dissection génétique du circuit locomoteur

14H15 La relève 4

Martin Lévesque, FM-Psychiatrie & Neurosciences, CR-IUSMQ
Développement des neurones dopaminergiques: implication des facteurs de transcription Lmx1a et Lmx1b

14H45 Conférence 3

Léo Cantin, FM-Chirurgie, CR-CHA
La stimulation cérébrale profonde dans la Maladie de Parkinson

15H45 Allocution de **Denis Mayrand**, Vice-recteur adjoint à la recherche et à la création

16-18H **Présentations par affiche**

18H15 Clôture de la Journée

Conférences

Conférences
Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins



Luc VALLIÈRES

9H15 Conférence 1

Patrouillage de la vasculature cérébrale par les phagocytes

M. Luc Vallières est professeur titulaire au Département de médecine moléculaire de la Faculté de médecine et chercheur au sein de l'axe de neurosciences du Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon CHUL.

Le professeur Vallières est un spécialiste de la neuro-immunologie et de la neuro-oncologie et l'étude du cancer du cerveau et de la sclérose en plaques sont les deux facettes principales de son programme de recherche. Bien que différentes sur le plan de la pathogenèse, ces deux affections du système nerveux ont un point commun: elles causent une infiltration massive de cellules immunitaires dans le tissu nerveux. Bien qu'ayant normalement un rôle bénéfique, dans la sclérose en plaques les cellules immunitaires transgressent la règle de tolérance envers les molécules du soi et détruisent la gaine de myéline qui enveloppe les axones, ce qui bloque la transmission de l'influx nerveux. En revanche, dans les cas de tumeurs cérébrales, les cellules immunitaires semblent «endormies» par les mécanismes de tolérance, permettant ainsi aux cellules tumorales d'envahir massivement le cerveau. Le programme de recherche du professeur Vallières vise à mieux comprendre comment l'activité des cellules immunitaires est régulée dans ces deux maladies dans l'espoir de trouver un moyen de les neutraliser, ou encore de les stimuler à des fins thérapeutiques.

Conférences
Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins



Amélie M. ACHIM

10H35 La relève 1

***La comorbidité du trouble d'anxiété sociale en schizophrénie:
une voie distincte vers les déficits de cognition sociale et les
difficultés de fonctionnement?***

Mme Amélie Achim est professeure adjointe au Département de psychiatrie et de neurosciences de Faculté de médecine et chercheure au sein de l'axe de neurosciences cliniques et cognitives du Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ).

La professeure Achim s'intéresse aux fonctions cognitives de haut niveau, particulièrement à la cognition sociale et à la mémoire associative. Ses travaux se basent sur le développement de tâches cognitives de pointe, permettant d'isoler l'implication de divers processus neurocognitifs. Cette approche lui permet d'identifier, avec de plus en plus de précision, quels processus neurocognitifs sont particulièrement affectés dans des maladies comme, par exemple, la schizophrénie, et de mettre ces processus en relation avec les causes (e.g. neurobiologique, génétique) et les conséquences (e.g. symptômes, difficultés de fonctionnement social) de la maladie.



François Gros-Louis

11H05 La relève 2

Mauvais repliement de la protéine SOD1 dans la sclérose latérale amyotrophique: pertinence dans la pathogenèse de la maladie et le développement de nouvelles approches thérapeutiques

M. François Gros-Louis est professeur adjoint au Département de chirurgie de Faculté de médecine et chercheur au Centre de recherche du Centre hospitalier affilié (CHA), pavillon Enfant-Jésus (maintenant intégré au CHU de Québec).

Les travaux du professeur Gros-Louis portent sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA). La SLA se caractérise par la dégénérescence sélective des neurones moteurs dans le cerveau et la moelle épinière, se déclenchant généralement à l'âge adulte et entraînant une paralysie progressive et la mort dans les 3 à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Pour la plupart des cas de SLA, les causes sont inconnues. Le gène SOD1 est responsable d'environ 20% des cas de SLA familiale, ce qui correspond à environ 2% du total des cas de SLA. Les mécanismes pathologiques associés à SOD1 et menant à la dégénération spécifique des neurones moteurs restent encore inconnus. L'hypothèse la plus vraisemblable est que la toxicité de la SOD1 mutante serait liée à un mauvais repliement tertiaire de cette protéine. Le professeur Gros-Louis aborde l'étude de la SLA à l'aide de modèle murins et d'échantillons biologiques de patients souffrant de cette maladie pour laquelle il n'existe, à ce jour, aucun traitement curatif. Ses buts à long terme sont : (a) développer de nouvelles approches thérapeutiques visant à guérir ou, à tout le moins, ralentir le cours de la maladie, et (b) mettre au point de nouveaux outils moléculaires permettant le diagnostic précoce de cette maladie dévastatrice.

Conférences
Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins



Igor Timofeev

11H35 Conférence 2

Sommeil et le Yin / Yang de la plasticité

M. Igor Timofeev est professeur titulaire au Département de psychiatrie et de neurosciences de Faculté de médecine et chercheur au sein de l'axe de neurosciences intégratives du Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ).

L'intérêt principal en recherche du professeur Timofeev est la compréhension des bases physiologiques des états de conscience. Les états de conscience se présentent lorsque le cerveau est activé, soit durant l'éveil et le sommeil paradoxal (REM). Le fonctionnement cérébral durant les périodes de conscience vigile est cohérent, ce qui n'est pas nécessairement le cas au cours du sommeil paradoxal. Donc, pour améliorer notre compréhension de la conscience, le professeur Timofeev étudie l'activité des différentes structures cérébrales impliquées dans le sommeil à ondes lentes, le sommeil REM et l'éveil. Il s'intéresse également à l'épilepsie car les activités paroxysmiques sont caractérisées par de hauts niveaux de décharges neuronales et par un état d'inconscience. Il utilise une approche expérimentale électro-physiologique de pointe faisant appel à des enregistrements simultanés de potentiel de champ multisite, des enregistrements intracellulaires multiples in vivo et in vitro ainsi qu'à de la modélisation par ordinateur. Ces travaux expérimentaux procurent des bases théoriques pour la compréhension des fonctions cognitives et pour le traitement des désordres du cycle sommeil-éveil et de l'épilepsie.

Conférences
Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins



Frédéric Bretzner

13H45 La relève 3

Dissection génétique du circuit locomoteur

M. Frédéric Bretzner est professeur adjoint au Département de psychiatrie et de neurosciences de Faculté de médecine et chercheur au sein de l'axe de neurosciences du Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon CHUL.

Les travaux de recherche du professeur Bretzner portent sur le contrôle neuronal du mouvement. Dans ce contexte, il porte une attention particulière aux réseaux neuronaux situés dans le cortex moteur, le tronc cérébral et la moelle épinière. Ses études du contrôle moteur sont effectuées à l'aide d'une approche multidisciplinaire faisant appel à des techniques génétiques, moléculaires, anatomiques, optogénétiques et électrophysiologiques. Ses analyses couvrent un vaste champ qui s'étend de l'étude des canaux ioniques à celle du comportement moteur, en passant par l'analyse des réseaux neuronaux. Partant de l'étude de la physiologie normale, il tente de comprendre comment s'établissent les réseaux neuronaux moteurs au cours du développement et quelles sont les perturbations qu'ils subissent lors de blessures ou de maladies affectant le comportement moteur. De telles études pourraient permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter les blessures traumatiques du système nerveux central ou les maladies qui affectent les fonctions motrices et la locomotion.

Conférences
Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins



Martin Lévesque

14H15 La relève 4

Développement des neurones dopaminergiques: implication des facteurs de transcription Lmx1a et Lmx1b

M. Martin Lévesque est professeur adjoint au Département de psychiatrie et de neurosciences de Faculté de médecine et chercheur au sein de l'axe de neurosciences intégratives du Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ).

Les recherches du professeur Lévesque portent sur le développement du système nerveux central, la plasticité neuronale et la guidance axonale. Plus spécifiquement, il s'intéresse au rôle de différents facteurs de transcription géniques, tels que Lmx1, Lmx2 et PlexinC1, sur le développement et le maintien des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Grâce à l'utilisation de différentes souches de souris transgéniques ainsi que d'une approche multidisciplinaire impliquant des techniques allant de la biologie cellulaire et moléculaire au profilage génique et à la microdissection au laser, il espère mieux comprendre les mécanismes qui président à l'établissement et au maintien des circuits neuronaux dopaminergiques dans des conditions normales et pathologiques.

Conférences
Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins



Léo Cantin

14H45 Conférence 3

La stimulation cérébrale profonde dans la Maladie de Parkinson

Le Dr Léo Cantin est professeur au Département de chirurgie de la Faculté de médecine. Il œuvre à titre de neurochirurgien au Centre hospitalier affilié (CHA), pavillon Enfant-Jésus (maintenant intégré au CHU de Québec).

Comme clinicien et chercheur, il s'intéresse à de multiples sujets, principalement les troubles du mouvement, la douleur, la psycho-neurochirurgie, les traumatismes crânio-cérébraux et la neuro-oncologie. Ces travaux récents sur les troubles du mouvement et la douleur chronique ont fait école. Il est un des rares neurochirurgiens au Québec à utiliser la stimulation cérébrale profonde pour atténuer les symptômes moteurs rencontrés dans la maladie de Parkinson. Ces travaux ont connu des succès remarquables, particulièrement en ce qui a trait à la marche et à la stabilité posturale, mais aussi au regard de l'évolution neuropsychologique de même que celle du profil pharmacologique où l'on a remarqué une réduction significative des effets secondaires des médicaments utilisés pour soigner les patients parkinsoniens suite à l'implantation des électrodes de stimulation. Le Dr Cantin évalue aussi le rôle de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la dépression majeure ainsi que celui des troubles obsessionnels-compulsifs réfractaires au traitement médical.

Présentations par affiche :
Résumés
(par ordre alphabétique du premier auteur)

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

1. BRAIN UPTAKE OF A FLUORESCENT VECTOR TARGETING THE TRANSFERRIN RECEPTOR: A NOVEL APPLICATION OF IN SITU BRAIN PERFUSION

Wael Alata^{1,2}, Vincent Emond^{1,2}, and Frédéric Calon^{1,2}. 1)Faculty of Pharmacy, Université Laval. 2)Centre Hospitalier de l'Université Laval Research Center.

The blood-brain barrier (BBB) is a challenge in the treatment of neurodegenerative diseases. To meet this challenge various strategies were used, such as vectors targeting BBB transporters. In situ brain perfusion (ISBP) is one of the most quantitative and sensitive techniques used for measuring the passage of molecules across the BBB. In this study, we used ISBP to quantify the brain uptake of a fluorolabeled vector (Ri7) targeting the transferrin receptor (TfR). The vector Ri7 is a monoclonal antibody against the luminal part of TfR, and we have previously demonstrated its ability to bind the cerebral endothelial cells after the systematic administration. When perfusing 100 µg of Alexa Fluor 750-Ri7, its brain uptake coefficient (Clup) was ~0.41 µlg⁻¹s⁻¹. We observed a linear relationship between apparent brain distribution volume and the duration of perfusion. Moreover, Alexa Fluor 750-Ri7 uptake was decreased to ~0.2 µlg⁻¹s⁻¹ with the addition of 400 µg of unlabeled Ri7, consistent with a saturable mechanism. Finally, we found a decrease of the brain uptake clearance of Ri7 and a saturable increase of its cerebral accumulation following the perfusion of increasing doses. To our knowledge, this is the first use of the ISBP with a fluorescent vector, indicating that it is possible to avoid the use of radioactivity. Furthermore, this study confirms the significant accumulation of the vector Ri7 in the mouse brain through a saturable mechanism at the level of TfR in the mouse.

2. SANTÉ MENTALE ET PROFILS DE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE DES PERSONNES ÂGÉES EN AQUITAINE ET AU QUÉBEC

B. ALLÈS^{1, 2, 3, 4,*}, C. Samier^{1, 2}, S. Lorrain^{1, 2}, M.-A. Jutand^{1, 2}, P.-H. Carmichael³, B. Shatenstein^{5, 6}, H. Payette^{7, 8}, D. Laurin^{3, 4}, P. Barberger-Gateau^{1, 2}. 1.INSERM, U897, Bordeaux, 2.Université Bordeaux Segalen, 3.Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, 4.Faculté de pharmacie, Université Laval, 5.Université de Montréal, 6.Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 7.Institut universitaire de gériatrie, Sherbrooke, 8.Université de Sherbrooke.

Introduction: Peu d'études ont décrit des profils alimentaires chez des sujets âgés, ou analysé leur lien avec la santé cognitive et mentale. Objectif: Le but était de décrire les profils alimentaires dans 2 populations de personnes de 65 ans et plus, française et québécoise, et d'identifier les caractéristiques socioéconomiques et de santé mentale (cognitive ou affective) associées à ces profils. Méthodologie: Les données proviennent des études 3-Cités (3C, France), 2104 sujets âgés de 65 ans et NuAge (Québec), 1793 sujets âgés entre 68 et 84 ans. Des analyses en composantes principales ont été réalisées à partir des quantités journalières de nutriments (rappel de 24 heures). La consommation journalière moyenne d'aliments et d'adhésion aux recommandations alimentaires canadiennes (Canadian Healthy Eating Index) ont été décrits pour chaque profil. Ils ont été caractérisés en termes sociodémographiques, de cognition globale (Mini Mental State Examination) et de dépression (échelles validées). Résultats: La 1ère composante était caractérisée par une alimentation fidèle aux recommandations (profil sain, p<0.001) et l'inverse pour la 2nde composante (régime de type occidental, p<0.001). La 3ème composante reflétait un régime sud-ouest France ou un régime traditionnel sain au Québec. Les régimes sains offraient une tendance vers une meilleure santé cognitive (p<0,003). Le régime traditionnel sud-ouest France était associé à moins de symptômes dépressifs (p=0,009) et inversement pour le régime occidental du Québec (p<0,001). Les caractéristiques sociodémographiques et du mode de vie associées aux alimentations saines et occidentales diffèrent selon la population. Discussion: Cette étude a permis d'identifier un profil sain qui présente une tendance vers une meilleure cognition globale dans les deux populations. Une meilleure santé affective semble associée en France avec une alimentation sud-ouest et au Québec à une alimentation saine.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

3. LES RÉCEPTEURS OESTROGÉNIQUES ET LES VOIES DE SIGNALISATION AKT/GSK DANS LA NEUROPROTECTION CHEZ LA SOURIS MPTP

AL-SWEIDI SARA, Morissette Marc et Di Paolo Thérèse. Faculté de Pharmacie de l'Université Laval et Centre de recherche CHUQ-CHUL, Axe Neurosciences.

Plusieurs études suggèrent une implication des oestrogènes dans la neuroprotection contre la maladie de Parkinson. Le 17 β -oestradiol prévient la perte de dopamine (DA) striatale causée par la neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) chez la souris; cet effet neuroprotecteur peut impliquer la modulation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce projet de recherche étudie les effets du 17 β -oestradiol via les récepteurs oestrogéniques (ER α et ER β) ainsi que leurs mécanismes et capacités neuroprotectrices. OBJECTIFS: Nous avons fait une étude chez des souris mâles C57Bl/6 invalidées (KO) pour les récepteurs oestrogéniques ER α ou ER β (ERKO α et ERKO β). Des souris sauvages (WT), ERKO α et ERKO β ont reçu un traitement aigu de MPTP (7, 9, 11 mg/kg) et ont été comparées à des contrôles (injectées au salin). De plus, des souris WT, ERKO α et ERKO β traitées au MPTP (9 mg/kg) ont reçu un traitement avec le 17 β -oestradiol (2 μ g/jour) et ont été comparées à des contrôles (injectées au salin). MÉTHODES: Le cortex, le striatum et l'hippocampe ont été analysés pour des concentrations des récepteurs ayant des sous unités NR2B (NMDA/NR2B) par autoradiographie utilisant le ligand [³H]Ro 25-6981. RÉSULTATS: Dans le cortex et le striatum, les souris WT traités au véhicule avaient une plus grande liaison spécifique que les souris ERKO. La liaison spécifique corticale diminue avec l'augmentation de la dose de MPTP chez les souris WT et ERKO α , ainsi que dans le striatum des souris WT. Les souris invalidées pour les ER α et ER β avaient des niveaux striatales de récepteurs NMDA diminués et le 17 β -oestradiol augmente la liaison spécifique chez les souris intactes ERKO β et WT lésées au MPTP. De plus, la liaison spécifique striatale corrèle positivement avec les concentrations de dopamine striatale seulement chez les souris WT. Finalement, les traitements MPTP et 17 β -oestradiol avaient des effets dans l'hippocampe chez les souris ERKO α . CONCLUSION: Les récepteurs NMDA sont affectés par le manque de ER et cela peut ensuite affecter la réponse aux traitements de MPTP et 17 β -oestradiol avec une spécificité dans diverses régions du cerveau.

4. EFFETS DE LA CUCURBITACINE E SUR LA VOIE AUTOPHAGIQUE DANS UN MODÈLE CELLULAIRE DE LA MALADIE DE PARKINSON: ÉTUDE EN MICROSCOPIE À FLUORESCENCE

AREL-DUBEAU ANNE-MARIE, Longpré Fanny, Noël Lezutekong Judith, Martinoli Maria-Grazia. Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire, Département de Chimie-Biologie, Université du Québec à Trois-Rivières.

OBJECTIFS : L'autophagie cellulaire est reconnue pour posséder un potentiel neuroprotecteur dans les maladies neurodégénératives. À ce sujet, nous investiguons les propriétés de la Cucurbitacine E, un phytoestrogène neuroprotecteur, à exercer ses effets via la voie autophagique, dans le contexte de la maladie de Parkinson. MÉTHODES : Le syndrome parkinsonien est recréé in vitro à l'aide des cellules PC12 différenciées au NGF et soumises à la neurotoxine MPP+, un composé qui s'attaque à la chaîne de transport d'électrons et entraîne une augmentation du stress oxydant. La Cucurbitacine E est administrée avant et pendant l'exposition à la toxine. La microscopie à fluorescence est la méthode préconisée dans cette expérience. Les colorants utilisés sont l'acridine orange, pour le marquage des organites acides, et le Cyto-ID, pour le marquage spécifique des autophagosomes. Un dosage de la lactate déshydrogénase a aussi été effectué, comme dosage de la mortalité cellulaire, afin de rendre compte de la neuroprotection exercée par la Cucurbitacine E. RÉSULTATS : On peut observer une importante baisse du marquage à l'acridine orange en présence de MPP+. Cette baisse n'est par contre pas observée dans la coloration au Cyto-ID, où toutes les conditions semblent présenter de nombreux autophagosomes, quoique la coloration soit plus intense en présence de la cucurbitacine. Le dosage de la lactate déshydrogénase démontre qu'en présence de Cucurbitacine E, les taux de mortalité cellulaire dus au MPP+ retrouvent des niveaux normaux. CONCLUSIONS : Ces résultats très préliminaires démontrent une augmentation de la voie autophagique en présence de la Cucurbitacine E, qui n'est pas nécessairement visible en présence de MPP+. La suite de ce projet sera donc d'observer l'expression de protéines régulatrices de l'autophagie afin de pouvoir cerner les effets de cette cucurbitacine dans la neuroprotection.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

5. INTERACTION FONCTIONNELLE ENTRE LE CANAL Na_x ET L'ISOFORME α1 DE LA Na/K-ATPase DANS LES NEURONES DU NOYAU PRE-OPTIQUE MEDIAN

BERRET EMMANUELLE ; Nehme Benjamin ; Guy Drolet ; Mougnot Didier. Axe Neurosciences du Centre de recherche du CHUQ, Université Laval.

OBJECTIF : Le noyau préoptique médian (MnPO) occupe une position stratégique dans la région préoptique, en disposant d'un accès direct à la composition ionique du liquide céphalo-rachidien. Cette position confère aux neurones du MnPO un rôle important dans la régulation de l'homéostasie hydrominérale, leur permettant d'agir comme détecteurs centraux du Na⁺ extracellulaire ([Na⁺]_{ext}). Le mécanisme sous-jacent de cette détection de Na⁺ implique le canal sodique Na_x qui est fonctionnellement exprimé dans les neurones du MnPO. Le but de l'étude est de déterminer le mécanisme de régulation fonctionnelle du Na_x, pouvant impliquer d'autres protéines membranaires participant à l'homéostasie cellulaire sodique, comme la Na/K-ATPase. **METHODE :** La technique de patch-clamp en configuration cellule entière a été utilisée pour enregistrer le courant Na⁺ dans les neurones dissociés du MnPO en condition témoin et en présence de substances pharmacologiques inhibitrices des sous-unités α1 et α3 de la Na/K-ATPase (Strophanthidine, Ouabaïne). Des protocoles de rampes dépolarisantes et de potentiels d'action (PA) ont aussi été effectués pour déterminer les mécanismes de régulation existant. Des marquages immunocytochimiques simultanés de la Na/K-ATPase et de Na_x ont également été réalisés. **RESULTATS :** Les données anatomiques ont montré une co-expression des sous-unités α1 et α3 avec le canal Na_x dans les neurones du MnPO. Les courbes dose-réponse obtenues ont montrés que la Strophanthidine (IC50 = 9,8 μM) avait une affinité supérieure à celle de la ouabaïne (IC50 = 23,2 μM) pour une concentration similaire, et une application concomitante n'entraîne pas davantage d'inhibition du courant sodique. Les protocoles électrophysiologiques ont démontré que la Strophanthidine n'affectait pas les PA, le potentiel d'équilibre ni la résistance, tandis qu'elle diminue la conductance et la perméabilité aux ions Na⁺. **CONCLUSION :** Nos résultats sous-tendent la formation d'un complexe entre le canal Na_x et la sous-unité α1 de la Na/K-ATPase permettant une régulation fine de la [Na⁺] intracellulaire dans les neurones du MnPO. La sous unité α1 de la Na/K-ATPase régule l'influx de Na⁺ en entraînant une diminution du passage des ions à travers le canal Na_x, suggérant un changement de conformation de ce dernier.

6. LES NIVEAUX D'ENKÉPHALINES ET DE DYNORHINES DICTENT LA RÉSILIENCE ET LA VULNÉRABILITÉ SUIVANT UN STRESS SOCIAL CHRONIQUE

BÉRUBÉ Patrick¹; Laforest, Sylvie¹; Bhatnagar, Seema²; Drolet, Guy¹. 1- Neurosciences, Centre de recherche du CHUQ (CHUL), Québec, QC, CA. 2- Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, U.S.A.

OBJECTIF : Il y a des variations individuelles importantes dans l'intensité de la réponse au stress chez des sujets exposés à un même stress. Plusieurs études supportent une contribution importante des opiacés endogènes dans la médiation, la modulation et la régulation de la réponse au stress. Les enképhalines (ENK) et les dynorphines (DYN) sont des candidats particulièrement intéressants dans l'étude de la régulation comportementale au stress. L'impact relatif des systèmes ENKergique et DYNergique dans des noyaux spécifiques du cerveau pourrait contribuer à ces variations individuelles qui déterminent la capacité d'un individu à faire face au stress. La présente étude évalue l'implication des ENK et des DYN dans l'adaptation de la réponse comportementale suivant un stress social chronique (resident-intruder model of defeat) de 7 jours chez des rats Sprague Dawley. **MÉTHODES :** Le temps d'attente moyen de soumission pour les 7 jours a été calculé pour chaque animal. Basé sur la distribution, un temps d'attente de 350 sec a été défini comme critère afin de séparer les animaux résilients (n=7) des vulnérables (n=11). Les animaux ont été euthanasiés 24 suivant la dernière exposition au stress. **RÉSULTATS :** Les niveaux d'ARNm des ENK étaient plus bas chez les animaux vulnérables lorsque comparés aux résilients et contrôles dans la partie postérieure du noyau basolatéral de l'amygdale. Il n'y a pas de différence entre les résilients et contrôles. Les niveaux d'ARNm des DYN étaient plus élevés chez les animaux vulnérables lorsque comparés aux animaux résilients et contrôles non stressés dans la partie caudale du shell dorsal et médial du noyau accumbens. Il n'y a pas de différence entre les résilients et contrôles. **CONCLUSION :** Ces résultats ont une grande implication pour la compréhension des rôles fonctionnels de la neurotransmission des opiacés endogènes suivant un protocole de stress chronique social et suggèrent que les ENK participent à l'adaptation comportementale alors que les DYN stimulent les propriétés de l'aversion induite par le stress chronique.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

7. A GPER1 AGONIST AND 17 β -ESTRADIOL ACTING THROUGH GPER1 ARE NEUROPROTECTIVE AGAINST MPTP TOXICITY IN MICE

BOURQUE MÉLANIE, Morissette Marc, Côté Mélissa, Soulet Denis, Di Paolo Thérèse. Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHUQ (CHUL), Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec.

OBJECTIF: The neuroprotective effect of 17 β -estradiol in animal models of Parkinson's disease is well documented whereas the contribution of the newly characterized G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) in this neuroprotection is unknown and could become a new drug target. We investigated the contribution of GPER1 in the neuroprotective effect of 17 β -estradiol on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) toxicity in mice using the specific agonist G1 and antagonist G15. **METHODS:** Male mice were treated with 17 β -estradiol (1 μ g, B.I.D.), G1 (5 μ g, B.I.D.), G15 (10 or 50 μ g, B.I.D.) or the combination 17 β -estradiol-G15 or G1-G15 during 10 days and received 4 injections of MPTP (4.75 mg/kg) on day 5. Striatal biogenic amine concentrations were measured by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Dopamine and vesicular monoamine transporter specific binding in striatum and substantia nigra were assayed by autoradiography. **RESULTS:** In intact mice, the effect of 17 β -estradiol on striatal DOPAC/dopamine and HVA/dopamine ratio was partially blocked by G15. G1 treatment reproduces 17 β -estradiol effect on HVA/DA ratio, an effect that was antagonized by G15. MPTP mice treated with G15 were more susceptible to MPTP toxicity with a greater decrease in striatal dopamine concentration and dopamine transporter specific binding. In MPTP mice, dopamine concentrations as well as dopamine and vesicular monoamine transporter specific binding showed that G1 treatment was as potent as 17 β -estradiol in protecting striatum and substantia nigra. G15 antagonized completely the neuroprotective effects of G1 in the striatum and substantia nigra as well as protection by 17 β -estradiol in the striatum but partially in the substantia nigra. **Conclusion:** This study showed an important role of GPER1 in neuroprotection and that G1 is as potent as 17 β -estradiol in mediating beneficial effects in the striatum and substantia nigra. This study highlighted a new mechanism of 17 β -estradiol action against MPTP toxicity and presented the neuroprotective capacity of a non-feminizing compound.

8. NEWBORN GRANULE CELLS SPINE DYNAMIC AND ITS REGULATION BY THE ACTIVITY OF THE PRINCIPAL CELL IN THE ADULT OLFACTORY BULB REVEALED BY REAL-TIME TWO-PHOTON IMAGING

VINCENT BRETON-PROVENCHER, Delphine. Hardy, Daniel Côté and Armen Saghatelian. Institut universitaire en santé mentale de Québec.

The interneurons of the olfactory bulb (OB) are continuously renewed during the whole lifespan of animals. Until now, the understanding of the mechanisms controlling the integration and maturation of these adult-born interneurons into the pre-existing neuronal circuitry has remained unclear. By using time-lapse two-photon microscopy we analysed the spine formation and retraction of adult-born granule cells (GC) at different maturational stages. Our results demonstrate that adult-born cells display a high level of formation/retraction of filopodia-like structures and this dynamic reduces as the cell matures in the OB. Surprisingly, we also observed similar filopodia dynamic occurring directly on the spines and this dynamic is maintained even at later maturational stages of adult-born GCs. The OB principal cells play a key role in the orchestration of adult-born cells integration. Indeed, increasing the electrical activity of principal cells leads to a rise in filopodia formation/retraction directly on dendrites of adult-born GCs via NMDA receptors activation. Later on, the same increase of principal cells activity yields a stabilization of the protrusions appearing on spines of adult-born cells via AMPA receptors activation. Interestingly, while sensory deprivation via unilateral nostril occlusion decreases the overall spine density of adult-born cells, it spares the spines with filopodia-like protrusions. These spines are of larger volumes and express PSD95, indicating that the mature spines of adult-born GCs display an activity-dependent dynamic of filopodia-like protrusions that could be important for their maintenance (see below for another formulation) Our data reveals that the integration of adult-born cells into the pre-existing neuronal network in the OB is accompanied by a constant morphological re-organization and is controlled by the activity of principal cells.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

9. DENDRITIC CA²⁺ NONLINEARITIES SWITCH THE DIRECTION OF SYNAPTIC PLASTICITY IN FAST-SPIKING INTERNEURONS

OLIVIER CAMIRÉ, Lisa Topolnik. Institut universitaire en santé mentale de Québec.

In most inhibitory interneurons, action potentials, initiated proximally, propagate into the dendrites with reduced amplitude because of the non-uniform distribution of voltage-gated ion conductances. Moreover, action potential firing and, accordingly, action-potential-evoked Ca²⁺ signal is not required for the induction of some forms of synaptic plasticity. Supralinear Ca²⁺ events can be initiated in distal dendrites of interneurons and are likely to play a role in the induction of synaptic plasticity. However, the mechanisms of these events remain largely unknown. Here, we used a combination of whole-cell patch-clamp recordings and two-photon Ca²⁺ imaging to reveal the mechanisms of local calcium nonlinearities associated with synaptic integration in distal dendrites of hippocampal CA1 fast-spiking cells. Local bipolar stimulation of distal dendritic sites elicited excitatory postsynaptic potentials and postsynaptic Ca²⁺ transients that were mediated by the activation of both NMDA receptors and Ca²⁺-permeable AMPA receptors (CP-AMPA). However, the contribution of the two receptor types was variable. Consistent with previous findings, synapses with high NMDA receptor content had a smaller CP-AMPA component and vice versa. Furthermore, postsynaptic Ca²⁺ transients showed a steep sigmoidal relationship to stimulus intensity, which is consistent with a nonlinear regenerative response. Supralinear Ca²⁺ events were spatially localized within distal dendritic segments of ~20- μ m length and increased their amplitude with distance from the soma. Blocking CP-AMPA resulted in a complete block of supralinear Ca²⁺ events. In contrast, blocking NMDA receptors had a small effect on the nonlinear summation of synaptic Ca²⁺ signals. Our data indicate that synchronous activation of excitatory synaptic inputs to distal dendrites of fast-spiking interneurons is associated with initiation of supralinear Ca²⁺ events, which depend on the activation of CP-AMPA. Unlike in principal cells, NMDA receptors in interneurons may play a permissive but not instrumental role in this type of supralinear dendritic calcium signalling.

10. LE RÔLE DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE DANS LA RÉGULATION ET LA MISE EN PLACE POST-NATALES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE CHEZ LA SOURIS

CARAVAGNA CELINE, Seaborn Tommy, Schneider Edith, Soliz Jorge. CRCHUQ HSFA, Québec.

OBJECTIF L'érythropoïétine (Epo) est la principale hormone stimulant la synthèse des globules rouges. Elle a aussi d'autres fonctions au niveau du système nerveux central (SNC), notamment de neuroprotection. De plus, elle est impliquée dans le contrôle respiratoire chez l'adulte. Ce projet a pour but de caractériser l'implication de l'Epo dans le système nerveux contrôlant la respiration chez la souris en développement. METHODES L'expression d'Epo chez les souris Tg21 (surexprimant l'Epo dans le SNC) et leurs contrôles est mesurée par RIA à différents âges post-nataux (P1, P4, P7, P15, P21). Des marquages immunohistochimiques (IHC) d'Epo et de son récepteur (EpoR) sont réalisés chez des souris C57Bl6 à P1, P4, P7, P10, P15, P21 et à l'âge adulte. Par ailleurs, les souris Tg21 sont enregistrées en pléthysmographie corps entier à différents âges post-nataux (P7, P10, P15, P21) en conditions basales (21% O₂) et hypoxiques (10 puis 6% O₂). RESULTATS L'Epo est surexprimé chez les souris Tg21 dès P1, mais la différence d'expression Tg21 vs contrôle s'accroît à partir de P7 et jusqu'à P15. Les marquages IHC montrent que l'Epo et son récepteur sont présents dans les GN impliqués dans le contrôle respiratoire à tous les âges post-nataux étudiés chez les C57Bl6. La surexpression d'Epo dans le SNC des Tg21 ne modifie pas la ventilation basale, mais augmente la réponse ventilatoire à l'hypoxie (HVR) à partir de P15. CONCLUSION L'Epo et son récepteur sont exprimés en conditions standards chez la souris C57Bl6 dans les GN contrôlant la respiration à tous les âges étudiés. De plus, une surexpression d'Epo dans le SNC favorise la réponse ventilatoire à un stress hypoxique aiguë à partir de P15. D'après les dosages d'Epo chez la souris Tg21, la surexpression relative d'Epo s'accroît à P15. Il faudrait donc une surexpression importante d'Epo pour obtenir une réponse physiologique visible. De plus, d'après le patron de la réponse ventilatoire, il semblerait que ce soit l'intégration de la réponse des corps carotidiens qui soit augmentée. Des préparations in vitro de tronc cérébral isolé de souris C57Bl6 et Tg21 permettront de mieux cibler l'effet sur la réponse ventilatoire elle-même de l'Epo vs son effet sur l'intégration des afférences périphériques.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

11. LIVE IMAGING OF INNATE IMMUNE RESPONSE: CHRONIC ESTROGEN DEPRIVATION ALTERS MICROGLIA ACTIVATION PROFILES AFTER STROKE

PIERRE CORDEAU JR, Yuan Cheng Weng and Jasna Kriz. Department of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine, Laval University.

Background: Our previous study employing live imaging analysis of neuroinflammatory signals revealed a marked gender difference in astrocyte response to ischemic injury. However, the effects of estrogens (gender) on microglia activation profiles after stroke remain unclear. Microglia are critical for proper innate immune responses in the brain since they are responsible for orchestration of the injury-induced inflammation, the processes that may significantly affect evolution of the ischemic injury. To date, the role of estrogens in the modulation of the post stroke innate immunity is far from being elucidated. On those bases, the in vivo study of the microglial responses/TLR2 signal induction in ovariectomized and control mice could bring some light on the mechanism affecting the stroke evolution. Methods: The TLR2-Luc-GFP, TLR2-Luc-GFP x Er α KO and TLR2 x Er β KO mice were subjected to middle cerebral artery occlusion (MCAO) after a deprivation of estrogens of 14 or 40 days and compared to adequate controls. The pattern and the intensity of the TLR2 signals were longitudinally monitored using in vivo biophotonic/bioluminescence imaging. Results: In all groups a marked upregulation of the TLR2 signal was detected post MCAO. Interestingly, we did not observe significant difference in TLR2 induction between control male and female mice. However, our results revealed a significant difference in the signals measured before and after the MCAO in the group chronically deprived of estrogens. The chronic estrogen deprivation was associated with significant increase in post-ischemic microglial activation and larger infarct lesions. The increase in TLR2 signals was blunted in Er α KO. Conclusions: The TLR2 reporter mouse represents a valid model to study microglia activation in ischemic brain of live animals after chronic or acute estrogens deprivation. Furthermore, the receptor Er α seems to be needed for TLR2 activation after MCAO. Further studies are needed to better understand a complex relationship between the inflammation, estrogens and brain recovery.

12. INFLAMMATION INDUCED BY LPS LEADS TO PATHOLOGICAL MODIFICATIONS OF TDP-43 IN MICROGLIA AND ASTROCYTES

ANA SOFIA CORREIA, Priyanka Patel and Jean-Pierre Julien. Centre de Recherche du CHU de Quebec-CHUL, Department of Psychiatry and Neuroscience of Laval University.

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) is a major component in aggregates of ubiquitinated proteins in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration. Under normal conditions TDP-43 is mostly localized in the nucleus. In affected neurons of patients with TDP-43 proteinopathies, TDP-43 dislocates from the nucleus to the cytoplasm. Aberrant cytoplasmic TDP-43 is known to be hyperphosphorylated at multiple C-terminal sites and to be truncated into 35 kDa and 25 kDa fragments. Previously, we have reported that messenger RNA and protein expression of TDP-43 and nuclear factor κ B (NF- κ B) p65 is higher in spinal cords from ALS patients than from healthy individuals. We have also shown that TDP-43 colocalizes with p65 in glia and neurons from ALS patients and mice expressing wild-type and mutant TDP-43 transgenes. In this study we aim to see the effect on TDP-43 when the NF- κ B pathway is activated by LPS treatment in microglia and astrocytes, both isolated from non-transgenic and transgenic mice overexpressing the human TDP-43C348G mutant. Increased mRNA levels of interleukine-6 (IL-6) and interleukine-1 β (IL-1 β), pro-inflammatory cytokines, confirmed the inflammatory response of astrocytes and microglia to the LPS treatment. Interestingly, higher amounts of TDP-43, both at the mRNA and protein levels, were detected in the LPS-activated astrocytes and microglia than in the untreated controls. The 35 kDa fragment from the TDP-43 cleavage also accumulated in astrocytes and microglia after treatment with LPS. In LPS-activated microglia we have seen the decrease of TDP43 levels in the nucleus and increase in the cytoplasm. This exclusion of TDP-43 from the nucleus and formation of cytoplasmic aggregates was also detected in the spinal cord of mice i.p. injected with LPS. We then suggest that inflammation can trigger pathological alterations in TDP-43, such as increased expression, distribution from nucleus to the cytoplasm, cleavage and aggregation.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

13. ESTRADIOL PLAYS A NEUROPROTECTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY ROLE IN MPTP-INDUCED MYENTERIC NEURON DEGENERATION

CÔTÉ MÉLISSA¹, Bourque Mélanie¹, Morissette Marc¹, Di Paolo Thérèse^{1,2}, Soulet Denis^{1,3}. ¹CHUQ Research Center (CHUL); ²Faculty of Pharmacy, Laval University; ³Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Neuroscience, Laval University. *Authors contributed equally.

Patients suffering from Parkinson's disease (PD) frequently display non-motor symptoms like delayed gastric emptying, constipations and defecatory dysfunctions. These gastrointestinal dysfunctions are associated with the degeneration of dopaminergic (DA) neurons in the myenteric nervous system. Importantly, the immune system plays a critical role in the MPTP-induced degeneration of DA neurons in the myenteric plexus (MP) in mice. Of great interest, the hormone estradiol (E2) has shown immunomodulating properties in cell culture and is also well known to be neuroprotective in the central nervous system in animal models of PD. Since estrogen receptors (ERs) activation is associated with an increase of thrombosis, stroke and breast cancer risk, we decided to investigate the role of the new G-Protein coupled estrogen receptor-1 (GPER1) in the effect of E2 on MPTP toxicity. **OBJECTIVES:** We aim to study the therapeutic potential of E2 and the activation of GPER1 in the MP of a PD mouse model. **METHODS:** Various treatments were performed in male mice with MPTP combined with E2, the GPER1 agonist G1 as well as its antagonist G15. MPs from distal ileum were microdissected and then processed for immunohistochemistry. Macrophage density and neuronal survival were assessed by stereology. **RESULTS:** Treatment with MPTP induced 80% loss in tyrosine hydroxylase (TH)-positive neurons in the MP as well as a significant loss in TH-positive fiber density. This degeneration was accompanied with a 50% significant increase in macrophage density within the MP, suggesting that a strong immune response takes place locally. MPTP-treated mice receiving E2, G1 or E2+G15 showed no loss of TH neurons in the MP, while the G1+G15 treatment was inefficient to decrease the MPTP-induced DA neuronal death. In presence of E2 or G1, the immune response was also abolished. **CONCLUSION:** Altogether, these results suggest that the estrogen receptors alpha and beta as well as GPER1 are involved in the protection of DA neurons in the MP, and could be potential therapeutic targets in gastrointestinal dysfunctions in PD.

14. RESVERATROL AND, TO A LESSER EXTENT, DOCOSAHEXAENOIC ACID, INDUCE DISEASE-MODIFYING EFFECTS IN OLD 3XTG-AD MICE

DAL-PAN A^{1,2}, Julien Carl^{1,2}, Pierrisnard Caroline^{1,2}, Tremblay Cynthia², Calon Frédéric^{1,2}. ¹Faculté de Pharmacie, Université Laval; ²Neuroscience Axis, Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL), Research Center, CHUQ.

Background: There is a general agreement that disease-modifying treatments will be required for Alzheimer's disease (AD). In this study, we tested the therapeutic potential of two potential disease modifying drugs, namely the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) and resveratrol (RVT), a polyphenolic compound derived from grapes, in the 3xTg-AD mouse model of AD. **Methods:** Four groups of 3xTg-AD mice received from the age of 12 months a DHA (~0.8 g.kg⁻¹.day⁻¹) or a RVT (~1 g.kg⁻¹.day⁻¹) supplementation for a period of either 6 months or 3 months followed by 3 months of a washout period, to test disease modification. All animals were fed a westernized diet until sacrifice at 18 months of age. **Results:** Both RVT and DHA improved the exploratory behavior of 3xTg-AD mice. RVT induced decreases of soluble A β 42/A β 40 ratio (-42%) and insoluble tau (-93%) in the parieto-temporal cortex of 3xTg-AD mice. Both effects remained significant after a 3-month washout. DHA treatment also led to a decrease of insoluble tau (-74%), an effect lost after the washout period. Finally, both DHA and RVT protected from the increase of soluble drebrin observed in 3xTg-AD mice fed the control diet. **Conclusions:** These data confirm previous report on a beneficial impact of DHA and RVT in AD models and provide new evidence of disease-modifying effects of RVT on A β , tau and synaptic markers, remaining significant 3 months after the end of treatment.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

15. EFFETS DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE SUR LES BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

MAYA F. DICKLER¹, Alexis Bretteville¹, Franck Petry¹, Isabelle Poitras¹, Françoise Morin¹, Robert A. Whittington², Emmanuel Planel¹. Axe de Neurosciences, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada; ²Department of Anesthesiology, Columbia University Medical Center, New York, NY, US.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale forme de démence. Les marqueurs histopathologiques principaux de la maladie d'Alzheimer comprennent les plaques de peptides β -amyloïde (A β) et les dégénérescences neurofibrillaires (NFT) constituées de protéine tau hyperphosphorylée. La pathologie tau est importante car elle est corrélée avec le degré de déficience cognitive dans MA. Seule une faible proportion de MA est due à des variants génétiques, la grande majorité des cas (~99%) survient de manière tardive et a une origine sporadique. Les causes de la MA sporadique sont multifactorielles, avec des facteurs externes qui interagissent avec les susceptibilités biologiques ou génétiques pour accélérer la manifestation de la maladie. L'anesthésie générale peut être un facteur du fait que les patients atteints de MA sont considérées comme étant particulièrement à risque de certains effets secondaires cognitifs de l'anesthésie, mais on en sait peu sur ses effets sur la pathogenèse tau. Ici, nous présentons des preuves que les anesthésiques volatils tels que l'isoflurane peuvent causer une hyperphosphorylation de tau dans le cerveau de souris, même si indirectement, en induisant une hypothermie. Lorsque les souris sont maintenues normothermiques, l'effet disparaît. D'autre part, des agents intraveineux hypnotiques ou sédatifs tels que le propofol ou dexmédétomidine induisent une hyperphosphorylation de tau, même lorsque les souris sont maintenues à 37°C. Les conséquences biochimiques de l'anesthésie sur les voies neuropathogènes de MA sont étudiées depuis peu. Dans l'ensemble, nos résultats sur la pathologie tau indiquent que les anesthésiques pourraient affecter la pathogenèse de MA, directement ou indirectement.

16. INCREASED AXONAL NEURODEGENERATION IN GIGAXONIN KNOCKOUT MICE EXPRESSING HUMAN NEUROFILAMENTS

Amandine DUFLOCQ (1), Rodolphe PERROT (1), Geneviève SOUCY (1), Christine BAREIL (1), Steven GRAY (2) and Jean-Pierre JULIEN (1). 1. CRCHUQ, Univ. Laval, Québec, Canada. 2. Gene Therapy Center, Univ. of North Carolina, USA.

Giant axonal neuropathy (GAN) is a severe neurodegenerative autosomal recessive disorder that affects both central and peripheral nervous system. GAN patients develop sensory and motor deficits and the deterioration of central nervous functions leads to a fatal outcome in young adults within ten and thirty years. This neuropathy is characterised by giant axons and intermediate neurofilaments (NF) accumulations and is linked to a loss-of-function mutation in the GAN gene, coding for gigaxonin. This protein is involved in the ubiquitin proteasome system, as a substrate-adaptor of a Cul3-E3-ubiquitin ligase complex. Mouse models deficient for gigaxonin have been developed and characterised but do not present giant axons, one of the major symptoms of GAN patients. This may be due to differences between mouse and human NF. For example, on the contrary to human light NF (NF-L) that is able to self-assemble, rodent NF require the association of NF-L with heavy (H) or medium (M) NF to assemble. Furthermore, phosphorylation sites differ in human and rodent NF. To try to mimic the human phenotype of GAN in mouse, we then generated a line over-expressing human NF-L and NF-H in GAN knockout mice (hNF-L x hNF-H x GANKO). Optic and electron microscopy at different ages show that there is an increase in axonal neurodegeneration, in the axonal caliber and in NF density in these mice compared to GAN^{-/-}. We also tried to restore the phenotype with intrathecal injections of AAV9 promoting gigaxonin expression and observed a decrease of NF expressed in injected mice, approaching the level of the WT. Analysis of motor deficits with accelerating rotarod were also made with mice injected at different ages and tends to show a slight improvement of performance in younger mice injected with AAV9-GAN.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

17. INNERVATION À SÉROTONINE DU PALLIDUM CHEZ LE SINGE ÉCUREUIL : ÉTUDE IMMUNOHISTOCHEMIQUE EN MICROSCOPIE OPTIQUE ET ÉLECTRONIQUE

EID, LARA; Champigny, Marie-France; Parent, André; Parent, Martin. Département de psychiatrie et de neurosciences, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

OBJECTIFS : Le complexe pallidal occupe une position stratégique dans l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base. Il reçoit une innervation hétérogène des neurones à sérotonine (5-HT) dont le corps cellulaire est situé dans le noyau raphé dorsal du tronc cérébral. L'objectif principal de cette étude est de caractériser la distribution régionale et les caractéristiques ultrastructurales de l'innervation 5-HT du pallidum. **MÉTHODE :** Nous avons utilisé un anticorps contre le transporteur 5-HT (SERT) afin de marquer les axones 5-HT dans le segment interne (GPi) et externe (GPe) du pallidum chez le singe écureuil (*Samiri sciureus*). La densité de l'innervation a été mesurée en microscopie optique par quantification stéréologique des varicosités axonales SERT+ alors que les caractéristiques ultrastructurales de ces mêmes varicosités ont été observées en microscopie électronique. La densité neuronale du GPi et du GPe a été mesurée sur des sections adjacentes colorées au crésyl violet. **RÉSULTATS :** La densité de l'innervation 5-HT est semblable dans le GPi ($0,57 \times 10^6$ varicosités/mm³) et le GPe ($0,60 \times 10^6$), la moitié antérieure de chaque segment étant plus densément innervée. En microscopie électronique, nous avons observé que les varicosités SERT+ établissent peu de contacts synaptiques, tant dans le GPi (26%) que dans le GPe (22%). Les contacts synaptiques observés étaient de nature symétrique ou asymétrique et exclusivement retrouvés sur les dendrites des neurones pallidaux. En tenant compte de l'incidence synaptique et du nombre de varicosités 5-HT par neurone du GPi (232 varicosités/neurone) et du GPe (144), nous estimons à 60 et à 32 le nombre de contacts synaptiques par neurone du GPi et du GPe. **CONCLUSION :** Les neurones du noyau raphé dorsal modulent l'activité électrophysiologique des neurones pallidaux, à la fois par transmission synaptique et par transmission diffuse de 5-HT, bien que la transmission synaptique semble être plus importante dans le GPi. Cette innervation 5-HT pourrait jouer un rôle modulateur important dans la pathogenèse de certaines maladies neurodégénératives impliquant un dysfonctionnement de la microcircuitrie des ganglions de la base.

18. ALTERED HIPPOCAMPAL SHORT-TERM PLASTICITY AND CODING IN MICE LACKING NEURONAL ADAPTOR PROTEIN AP-3

A. EVSTRATOVA (1), V. Faundez (2), K. Toth (1). 1) Institut universitaire en santé mentale de Québec, Quebec, Canada; 2) Emory University School of Medicine, Atlanta, USA.

Short-term plasticity plays a crucial role in the translation of presynaptic activity into postsynaptic firing patterns. The large degree of short-term facilitation is a key feature of mossy fiber synapses formed on the apical dendrites of CA3 pyramidal cells in the hippocampus. However the influence of this facilitation on action potential generation in CA3 pyramidal cells during wide range of granule cell firing patterns (up to 100 Hz) remains largely unknown. Mossy fiber terminals contain heterogeneous vesicle populations in the presynaptic terminal. These vesicles are generated via distinct recycling pathways involving either adaptor protein AP-1, AP-2 or AP-3. AP-2 plays a critical role in clathrin-dependent vesicle recycling, while AP-1 and AP-3 are involved in vesicle biogenesis from endosomes. We used the neuronal specific AP-3 knockout mice (Ap3b2^{-/-}) lacking AP-3-dependent vesicle formation from endosomes to explore the physiological role of the vesicular pool formed via this pathway in synapses between mossy fiber boutons and hippocampal CA3 pyramidal cell. Spontaneous EPSCs had similar peak amplitude, rise time and decay time constant in both KO and WT groups. The peak amplitude of evoked EPSCs at low stimulation frequencies (0.1 and 0.2 Hz) was comparable between KO and WT mice (135.6 ± 10.6 pA and 166.5 ± 23.8 pA in KO; 162.1 ± 19.9 pA and 190.9 ± 20.9 pA in WT, respectively). Whereas at high frequencies (0.5 – 20 Hz) peak amplitude was significantly smaller in KO animals compared to WT (227.6 ± 31.7 pA (KO) and 350.2 ± 34.6 pA (WT) at 0.5 Hz; 827.4 ± 50.4 pA (KO) and 1294.3 ± 122.8 pA (WT) at 20 Hz), indicating impaired short-term facilitation during higher frequency stimulation (0.5 -20 Hz) in the absence of vesicles derived through the AP-3-dependent pathway. Although estimated quantal parameters (p, q and N) were similar in WT and KO, diminished short-term facilitation altered action potential generation patterns in CA3 pyramidal cells of KO animals. These findings indicate that the vesicle pool generated via an AP-3-dependent mechanism play an important role in information processing and transmission within hippocampal network.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

19. ÉTUDE NEURONALE UNITAIRE DE L'ORGANISATION ANATOMIQUE ET NEUROCHIMIQUE DES PROJECTIONS ASCENDANTES À SÉROTONINE

GAGNON, DAVE; St-Pierre, André; Parent, Martin. Département de psychiatrie et de neurosciences, CRIUSMQ.

OBJECTIF : La sérotonine (5-HT) est impliquée dans une multitude de fonctions. Cette importante diversité fonctionnelle est assurée par un réseau complexe d'axones qui s'arborescent dans l'ensemble des structures corticales et sous-corticales du prosencéphale. Les projections 5-HT ascendantes originent du noyau raphé dorsal (NRD) situé dans le tronc cérébral. En plus de produire la 5-HT, ces neurones sont également en mesure de relâcher du glutamate puisqu'ils expriment un transporteur vésiculaire du glutamate (VGLUT3). L'objectif principal de cette étude est d'apporter la toute première description détaillée, à l'échelle neuronale unitaire, des projections efférentes du NRD et de caractériser la distribution du VGLUT3 à l'intérieur de ces axones. **MÉTHODE :** Une méthode d'injection neuronale unitaire a été utilisée afin de décrire l'organisation morphologique des neurones du NRD chez le rat. L'arborescence somatodendritique et axonale des neurones a été reconstruite individuellement à partir de sections sériées et d'un microscope optique relié à un système d'analyse. Certaines sections ont été observées au microscope confocal afin d'étudier la distribution du VGLUT3 au sein de l'axone des neurones injectés. **RÉSULTATS :** La reconstruction neuronale nous a permis de décrire deux grands types de neurones du NRD en fonction de leurs structures cibles : (1) les neurones moteurs innervent la substance noire, le striatum dorsal, le noyau subthalamique, le cortex frontal et le pallidum alors que (2) les neurones limbiques s'arborescent dans le noyau accumbens, l'habenula, le septum latéral, l'amygdale, le noyau de la strie terminale et le cortex préfrontal. Les deux types de neurones présentent diverses morphologies axonales ainsi qu'une distribution du VGLUT3 qui diffère en fonction des structures cibles. **CONCLUSIONS :** Les projections ascendantes du NRD sont composées de deux systèmes parallèles d'axones largement distribués qui innervent indépendamment des structures motrices ou limbiques. Au sein de ces axones fortement collatéralisés, le VGLUT3 se distribue différemment selon la cible. Ces nouvelles données morphologiques devraient être prises en compte afin d'améliorer notre compréhension du fonctionnement du NRD.

20. ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF THE DISCRIMINATION OF INTRA- AND INTERMODAL TIME INTERVALS

GONTIER EMILIE, Hasuo Emi, Grondin Simon. Laboratoire de psychologie de la perception- Université Laval.

OBJECT: Previous data indicated that the sensitivity to time is better in the auditory rather than the visual modality and when empty intervals are delimited by signals of the same sensory modality (intramodal intervals) rather than different sensory modalities (intermodal intervals). The present study was conducted to determine, using electroencephalography, the origins of differences in performance observed in inter- and intramodal conditions. **METHOD:** Sixteen participants were asked to categorise as short or long two empty intervals (450ms or 550ms) marked by brief auditory (A) and/or visual (V) signals. The experiment consisted of four sessions corresponding to four experimental conditions: two intramodal conditions (AA, VV) and two intermodal conditions (AV, VA). Scalp voltages were continuously recorded using a 32-channel EEG recording system. **RESULTS:** Behavioural data revealed that performances were higher in the AA condition than in the three other conditions and lower in intermodal compared to intramodal conditions. Electrophysiological results indicated that the CNV amplitude recorded at frontal electrodes increased significantly until the end of the presentation of the intervals for the AA condition, while no significant difference of amplitude was observed for this component for the other three conditions. They also indicated that the amplitude of the P2 component following the presentation of the auditory signal was higher when this stimulus delimited the intermodal intervals (AV, VA) than when it marked the intramodal interval (AA). **CONCLUSION:** Our data indicated that the high performances obtained in the AA condition would be related to the effectiveness of the mechanisms of accumulation of pulses observed in frontal structures. They also revealed that the decline in performance observed in intermodal conditions would be induced by a modulation of the mechanisms of selective attention allowing an efficient processing of the stimuli marking the intervals.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

21. DOPAMINE TRANSPORTER DEFICIENCY DISORDER: NOVEL KNOCK-IN MURINE MODELS

PLACIDO ILLIANO, Jean-Martin Beaulieu, Claude Lamarre, Raul R. Gainetdinov. Neuroscience and Brain Technologies Department, Italian Institute of Technology, Genoa, Italy. Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Neuroscience, Université Laval, Québec QC, Canada.

OBJECTIF : Dopamine Transporter Deficiency Syndrome (DTDS) is a newly recognized autosomal recessive disorder related to impaired Dopamine Transporter (DAT) function and the first identified parkinsonian disorder caused by genetic alterations of DAT in a cohort of 11 children. Movement disorders as parkinsonism, hyperkinesia and hypokinesia were described during infancy of these patients. In all cases homozygous or compound heterozygous SLC6A3 DAT gene mutations were detected. Loss of DAT function was recorded in all missense variants (9 mutations total were found) through in-vitro functional studies. **MÉTHODES :** Humanized DAT (hDAT) knock-in mouse models featuring two particular mutations found in human SLC6A3 gene leading to DTDS phenotype are planned to be generated by means of microinjection of recombinant Embryonic Stem cells (ES) into C57BL/6 mouse blastocysts. Transfection of ES cells has been performed using plasmid vectors targeted with mouse DNA fragment containing site of mutation, either deletion of Guanine 399 in the DAT coding sequence (CDS) or single base mutation from Thymine to Cytosine at the residue 671 of DAT CDS. **RÉSULTATS :** Selection markers were inserted in mouse DNA fragment – neomycin resistance gene with its promoter and poly(A) signal and the Thymidine Kinase gene, both flanked by two LoxP sites. Standard diphtheria toxin/G418 double selection protocol was performed to select transfected ES cells. Transient transfection of ES cells with CRE recombinase expression construct allowed the removal of the LoxP flanked region, and Ganciclovir negative selection was carried out to select clones undergone to homologous recombination of the targeted DNA fragment. **CONCLUSION :** Development and characterization of these Knock-In mice will allow detailed investigation of the pathological molecular mechanisms involved in this disorder and generate experimental test systems for finding new treatments for DTDS and disorders related to DAT dysfunction in general.

22. D1 RECEPTORS AND THE POTENTIATIVE EFFECTS OF SUBTHALAMOTOMY IN PARKINSONIAN MONKEYS ON L-DOPA

JOURDAIN VINCENT 1,2, Grégoire Laurent 2, Morissette Marc 2, Morin Nicolas 1,2, Parent Martin 3, Di Paolo Thérèse 1,2. 1 Faculté de pharmacie, Université Laval; 2 CRCHUQ (CHUL); 3 IUSMQ.

OBJECTIVE: Subthalamotomy is offered to parkinsonian patients presenting disabling L-DOPA-induced dyskinesias (LIDs). A potentiation of response to L-DOPA is observed following subthalamotomy, suggesting a dopaminergic mechanism. We investigated the dopaminergic D1 and D2 systems and associated neuropeptides in dyskinetic MPTP-treated monkeys with a unilateral subthalamotomy by injection of ibotenic acid. **METHODS:** Results were obtained from four MPTP-treated dyskinetic monkeys receiving a unilateral subthalamotomy and were compared to four control and four MPTP-treated monkeys. The concentration of dopamine (DA) was measured by high-performance liquid chromatography. Dopamine transporter (DAT), D1, and D2 receptors levels were quantified by autoradiography using [¹²⁵I]RTI, [³H]SCH-23390 and [³H]raclopride binding, respectively. The D1, D2 and preproenkephalin (PPE) mRNAs were measured by in situ hybridization using specific oligoprobes and a riboprobe for prodynorphin (PPD). **RESULTS:** Subthalamotomy had beneficial effects on the motor symptoms. Both LIDs and the duration of antiparkinsonian response to L-DOPA increased and L-DOPA could be reduced by 40%. Striatal concentration of DA and DAT were reduced by MPTP and were not corrected with L-DOPA or subthalamotomy. No change induced by MPTP, L-DOPA or subthalamotomy was observed in the levels of D2 receptor and its mRNA. PPE was increased by MPTP and MPTP+L-DOPA treatments, but surgery had no effects. In contrast, MPTP treatment decreased the levels of D1 receptors in the striatum. Subthalamotomy prevented further decreases in the caudate and dorsolateral putamen. MPTP-induced changes in the levels of D1 receptor mRNA were returned to normal values with L-DOPA treatment and increases were observed in the putamen ipsilateral to surgery. In the caudate nucleus, subthalamotomy corrected the decreases observed with L-DOPA treatment. While MPTP treatment decreased the levels of PPD mRNA in the striatum, its levels were increased by L-DOPA treatment compared to control and MPTP animals. **CONCLUSION:** The striatal increases of D1 receptor levels, its mRNA, and changes in PPD mRNA induced by subthalamotomy may explain the potentiation of the response to L-DOPA following surgery.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

23. GENERATION OF A MODEL-SYSTEM FOR LIVE IMAGING OF ADULT NEUROGENESIS: NESTIN-LUC/GFP TRANSGENIC MOUSE

SENTHIL KRISHNASAMY, Y C Weng, Jasna Kriz. Department of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine, Laval University.

Experimentally and clinically, brain response to ischemic injury is associated with an acute and prolonged inflammatory process characterized by the activation of resident glial cells, production of inflammatory cytokines as well as leukocyte and monocyte infiltration in the brain, events that may contribute to ischemic brain injury and affect brain recovery and plasticity. It has been well established that focal ischemia increases neurogenesis in the adult dentate gyrus (DG) as well as in subventricular zone (SVZ). However, to what extent inflammatory response may modulate injury-induced neurogenesis is yet fully elucidated. To address this question we generated a transgenic mouse model in which we can visualize the process of adult neurogenesis from the brain of live animals using biophotonic/bioluminescence imaging and high resolution CCD camera. In our mouse models reporter genes luciferase and GFP are co-expressed under transcriptional control of the mouse nestin gene promoter. Here it is important to mention that nestin positive precursor cells, depending on the signalling and timing after injury, may differentiate into radial glia-like GFAP positive cells and the doublecortin (DCX) positive cells acquiring a phenotype of immature neurons. In this study we took advantage of Nestin-luc/GFP transgenic mice to study the ischemic injury induced gliogenesis and neurogenesis. Our results revealed that after stroke the nestin biophotonic signals are significantly increased over the period of 14 days. Early increase (72hrs) was associated with reactive astroglia while later time points revealed increase of the nestin signal in the DCX positive cells.

24. L'ÉRYTHROPOÏÉTINE PRODUIT PAR LE CERVEAU DIMINUE LA RÉPONSE VENTILATOIRE HYPERCAPNIQUE CHEZ DES SOURIS EN DÉVELOPPEMENT

OLIVIER D. LAFLAMME, Céline Caravagna, Jorge Soliz. CRCHUQ, Hôpital Saint-François d'Assise.

En dehors de ces rôles neuroprotecteur contre les coups, L'érythropoïétine (Epo) dans le cerveau (i.e. l'Epo synthétisée dans les neurones et les astrocytes) module la réponse ventilatoire en condition d'hypoxie chez l'adulte (Soliz et al. 2005) et les nouveau-nées (Khemiri, et al 2012) de la souris. Cet effet est attribué à la présence des récepteurs d'Epo (EpoR) dans les neurones qui sont impliqués dans la rythmogénèse respiratoire (e.g. les complexes pré-Bötzinger), intégration sensorielle (noyau du tractus solitaire) et dans les populations de neurone catécholaminergique (A6 et A5 dans le pont; A2/C2 et A1/C1 dans le bulbe rachidien). Cependant, en dehors de l'hypoxie des centres respiratoires le tronc cérébral régule également la réponse ventilatoire du CO₂. Par conséquent, dans cette étude nous testons l'hypothèse que l'Epo synthétisée par le cerveau abaisse la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (HCVR) chez les souris durant le développement postnatal. Sachant que l'Epo est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique chez des souris de type sauvage d'âge postnatal 4,7, 10,15, 21 jours (P4, P7, P10, P15, P21) ont été injectés (i.p.) avec de l'Epo (500 U/souris) 24h avant l'expérimentation. Par la suite, la ventilation de base (normocapnie) et HCVR (5%CO₂, 21% O₂ dans du N₂) a été évalué par un appareil de pléthysmographie corps entier. Nos résultats préliminaires suggèrent que l'Epo dans le cerveau diminue la réponse ventilatoire. La stimulation est provoquée par l'inhalation de CO₂. Ces nouvelles découvertes sont importantes pour mieux comprendre les problèmes respiratoires incluant ceux survenant en haute altitude.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

25. LE NIVEAU D'EXPRESSION DE LA PROTÉINE GSK3 β DANS LE CORTEX ET L'HIPPOCAMPE DES SOURIS PERMET DE MODULER L'ANXIÉTÉ, LA SOCIABILITÉ ET POTENTIELLEMENT LA RÉPONSE COMPORTEMENTALE INDUITE PAR UN STRESS SOCIAL

LATAPY, CAMILLE; Rioux, Véronique; Beaulieu, Martin. Institut universitaire en santé mentale de Québec, Département de psychiatrie et de neurosciences.

Les mécanismes moléculaires associés à la neurotransmission de la dopamine comme de la sérotonine (5-HT) sont connus pour avoir une importance majeure dans l'étiologie des maladies mentales telles que le trouble bipolaire, la dépression, l'autisme et la schizophrénie. Des études indépendantes ont mis en évidence que l'activité de la sérine thréonine kinase Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK3 β) était modulée par les voies de signalisation intracellulaires associées à ces neurotransmetteurs. Parallèlement, des études cliniques et des approches utilisant des modèles animaux ont permis de mettre en corrélation l'activité de cette protéine avec une modulation du comportement. Parmi ces études, l'augmentation d'anxiété et d'agressivité induite dans un modèle murin humanisé, ayant une mutation de l'enzyme de synthèse de la 5-HT, a été corrélée avec une suractivation de GSK3 β dans le cortex frontal. De plus, l'inhibition de cette même kinase restaure les anomalies comportementales observées chez les souris déficientes en production de sérotonine. Afin de définir les corrélats neuroanatomiques entre l'activité de GSK3 β et la régulation du comportement, un modèle murin où GSK3 β spécifiquement délété dans le cortex et le CA1 a été utilisé. La caractérisation comportementale de ces animaux a montré un effet anxiolytique et pro-social de cette délétion tissu-spécifique. Par opposition, les animaux présentant une absence partielle de GSK3 β , mais dans toutes les structures cérébrales, partagent cet effet anxiolytique cumulé à une augmentation de la tolérance au stress mais sans modulation de la sociabilité. Ces données démontrent que la modulation de l'activité de cette protéine dans diverses structures cérébrales a des conséquences différentes sur le comportement. Il y aurait donc une dissociation des effets comportementaux associés à l'inhibition de GSK3 β dépendamment de la structure visée.

26. EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LES PARAMÈTRES DE L'ELECTRORÉTINOGRAMME

LAVOIE JOËLLE¹, Gagné Anne-Marie¹, Lachapelle Pierre², Jomphe Valérie¹, Mérette Chantal¹, Maziade Michel¹, Hébert Marc¹. ¹Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec; ²Montreal Children's Hospital Research Institute.

OBJECTIF: L'électrorétinographie (ERG) est une méthode répandue servant à analyser les fonctions rétiniennes. Plusieurs facteurs sont connus pour influencer les paramètres de l'ERG comme le sexe, la taille pupillaire et l'âge. Le but de cette étude est d'étudier l'effet du vieillissement sur les paramètres de l'ERG. MÉTHODE: Un ERG en condition photopique et scotopique a été enregistré sur 190 sujets sains (77 femmes et 113 hommes) âgés entre 7 et 55 ans. En condition photopique (2.37 à 800 cd·s/m²), l'amplitude et la latence des ondes a et b ont été mesurées au Vmax (amplitude maximale de l'onde b sur la courbe intensité-réponse) et à la zone du Vmax (moyenne des valeurs des paramètres à 13, 24 et 50 cd·s/m²). En condition scotopique, l'amplitude et la latence des ondes a et b ont été mesurées aux intensités de 0.1 et 1 cd·s/m² qui représentent respectivement une réponse pure des bâtonnets et une réponse mixte. RÉSULTATS: En général, dans les 2 conditions, la plupart des paramètres de l'ERG étudiés (15/18) sont corrélés avec l'âge. Cependant, en ajustant les résultats en fonction du sexe et de la pupille (covariables), 10 corrélations demeurent. Parmi celles-ci, en condition photopique, on retrouve l'amplitude de l'onde a (R = 0.22; p = 0.0034) et la latence de l'onde b (R = 0.42; p < 0.0001) au Vmax en plus de la latence des ondes a (R = 0.20; p = 0.0056) et b (R = 0.22; p = 0.0027) mesurées à la zone du Vmax. En condition scotopique, on retrouve l'amplitude de l'onde b à 0.1 cd·s/m² (R = 0.31; p < 0.0001) et 1 cd·s/m² (R = 0.44; p < 0.0001). Le paramètre du logK qui représente la sensibilité rétinienne est aussi corrélé avec l'âge en condition photopique (R = 0.40; p < 0.0001) et scotopique (R = 0.28; p = 0.0001). CONCLUSION: En tenant compte du sexe et la taille pupillaire, il existe des corrélations entre l'âge et certains paramètres de l'ERG, lesquelles semblent plus prononcées pour la latence que l'amplitude des ondes de l'ERG. L'impact de l'âge sur les paramètres de l'ERG doit être pris en considération dans un contexte clinique et de recherche pour l'établissement des normes, pour une bonne interprétation des résultats ainsi que pour le pairage adéquat des sujets à l'étude.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

27. EARLY DECREASE IN THE EXPRESSION OF THE RECEPTOR-ANCHORING PROTEIN RADIXIN IS ASSOCIATED WITH SYNAPTIC LOSS OF THE ALPHA 5 GABA_A RECEPTOR SUBUNIT IN HIPPOCAMPAL INTERNEURONS DURING TEMPORAL LOBE EPILEPSY

ELISE MAGNIN, Lisa Topolonik. Département de biochimie, microbiologie et bioinformatique, Université Laval, Axis of cellular and molecular neuroscience, CRIUSMQ.

Synaptic expression of the alpha 5 GABA_A receptor subunit ($\alpha 5$ -GABA_AR) has been reported in hippocampal CA1 inhibitory interneurons involved in feedback inhibition. The actin binding protein radixin has been shown to play a critical role in the anchoring and localization of $\alpha 5$ -GABA_AR. However, whether radixin is expressed in cell- or synapse-specific manner, which would explain the preferential targeting of $\alpha 5$ -GABA_AR, has not been investigated. Using immunohistochemistry and confocal microscopy, we analyzed the distribution of radixin and $\alpha 5$ -GABA_AR in the hippocampus. Immunolabeling for radixin was most prominent in the granule cell layer and in the CA1 stratum oriens-alveus (O/A). In particular, both radixin and $\alpha 5$ -GABA_AR were predominantly localized in dendrites of O/A interneurons. Furthermore, both radixin and $\alpha 5$ -GABA_AR showed a strong colocalisation with vesicular GABA transporter (VGAT), demonstrating synaptic expression of $\alpha 5$ -GABA_AR and radixin in interneurons. Given that the expression of $\alpha 5$ -GABA_AR is decreased in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy (TLE), we next studied whether there are changes in the expression levels of both radixin and $\alpha 5$ -GABA_AR in interneurons at different stages of TLE. The expression of radixin was drastically decreased starting from acute stage of TLE (3-5 days post-injection). Moreover, there was a significant decrease in $\alpha 5$ -GABA_AR expression. Our data showed a cell type-specific synaptic expression of radixin and $\alpha 5$ -GABA_AR in the hippocampus. We propose that early decrease in expression of radixin can be associated with synaptic loss of the $\alpha 5$ -GABA_AR in O/A interneurons, and contribute to interneuron hyperexcitability and selective vulnerability in TLE.

28. ACTIGRAPHIC SLEEP PATTERNS AND CIRCADIAN PREFERENCE IN RAPIDLY ROTATING SHIFT WORK

MARTIN JEANNE SOPHIE, Sasseville Alexandre, Bérubé Marilie, Hébert Marc. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

OBJECTIVES: The circadian preference has been suggested to have an impact on the level of adaptation to shift work. There is debate about whether being an evening chronotype is a facilitating factor in shift work. Low level of morningness has been related to higher levels of shift work tolerance. Moreover, eveningness has been related to better sleep during the night shifts. However, in a nurse sample, eveningness was associated with more sleep complaints during day shifts. To our knowledge, no study has compared night shift vs day shift sleep between chronotype using objective sleep data in rapidly rotating shift work. The objective of this study was then to compare actigraphic sleep parameters of chronotypes in night schedules and day schedules. **METHODS:** Fourteen patrol police officers on rapidly rotating schedules completed a morningness-eveningness questionnaire. Police officers' sleep was monitored with an actigraph for four consecutive night shifts and four consecutive day shifts. Night work schedule was 23h-07h00 and day work schedule was 07h00-15h00. Sleep parameters were calculated using Actiware-R software version 5.0. Mixed models with compound symmetry were used for statistical analysis. **RESULTS:** None of the subjects were categorized as Morning-types. Mixed models showed that overall subjects had similar sleep parameters during the night shifts and the day shifts. However, a chronotype effect was found, with Evening-types having lower levels of sleep efficiency than Intermediate-types during day shifts (77.8% vs 85.8%, $p < 0.05$), but not during night shifts. In addition, E-types spent more minutes awake after sleep onset during the day shifts, as compared to I-types (57.0 min vs 34.1 min, $p < 0.01$), but not during night shifts. E-types and I-types had similar sleep durations and sleep latencies during night and day schedules. **CONCLUSIONS:** Preliminary analysis indicate that during day schedules, eveningness in shift workers is related to higher rate of wake episode after their sleep onset, yielding to lower sleep efficiency. This suggests that E-types may have more problems to adapt to day shifts than I-types in a rotating shift schedule context. Melatonin secretion and environmental light exposure analysis shall provide more information regarding the underlying mechanisms.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

29. LA COGNITION SOCIALE À L'ADOLESCENCE: LE CAS DES TRAUMATISÉS CRANIO-CÉRÉBRAUX

MASSICOTTE, Elsa^{1,2}, TOUSIGNANT, Béatrice^{1,2}, JACKSON, Philip L.^{1,2,4} & SIROIS, Katia^{2,3}. École de psychologie de l'Université Laval¹, Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIS)², Institut de réadaptation en déficience physique de Québec (IRD PQ)³, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec⁴.

Le développement de la cognition sociale (CS), soit les processus cognitifs sous-tendant les interactions sociales, se prolonge jusqu'au début de l'âge adulte. Ainsi, une atteinte neurologique acquise à l'adolescence tel un traumatisme crano-cérébral (TCC) représente une menace au développement de la CS. L'objectif est de comparer la CS des patients TCC à celle des contrôles. Méthode : 9 patients ayant subi un TCC modéré/sévère appariés à 9 participants sains (âge =18±2, 3 F) ont effectué des tests neuropsychologiques et une batterie de cognition sociale. Résultats : Les patients ont obtenu des scores significativement plus faibles que les contrôles aux tests de QI, de mémoire de travail et de perception sociale. Des tailles d'effet de moyennes à fortes ont été obtenues pour tous les autres tests de CS. Conclusion : Ces résultats préliminaires suggèrent une atteinte de la CS chez cette population et soulignent l'importance d'investiguer davantage afin de statuer, entre autres, sur la pertinence d'évaluer systématiquement ces fonctions en pratique clinique.

30. UN TRAITEMENT CHRONIQUE AVEC LE MPEP, UN ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR MÉTABOTROPIQUE GLUTAMATERGIQUE DE TYPE 5 (MGLUR5), PRÉVIENT LE DÉVELOPPEMENT DES COMPLICATIONS MOTRICES CHEZ UN MODÈLE DE SINGE PARKINSONIEN DE NOVO

NICOLAS MORIN, Laurent Grégoire, Marc Morissette et Thérèse Di Paolo. Centre de recherche du CHUL (CHUQ) - Axe Neurosciences et Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Les récepteurs glutamatergiques métabotropiques (mGluR) sont de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes pour diminuer ou renverser les dyskinésies induites par la L-Dopa (DIL). Le but de cette étude est de prévenir le développement des DIL avec l'ajout d'un antagoniste mGluR de type 5 (mGluR5) chez le singe lésé au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Neuf singes femelles ovariectomisées MPTP, naïfs aux traitements dopaminergiques, ont été traités quotidiennement avec de la L-Dopa ou avec la L-Dopa et un antagoniste mGluR5, le MPEP (10 mg/kg, administré 15 minutes avant la L-Dopa), pendant 30 jours et ces derniers furent euthanasiés 24h après la dernière administration de L-Dopa. L'activité antiparkinsonienne des singes MPTP traités avec le MPEP et la L-Dopa fut maintenue durant toute la période d'observation lorsque mesurée à l'aide du score parkinsonien et de la locomotion. Le score dyskinétique moyen durant toute la durée de l'effet de la L-Dopa était plus bas de 72% en moyenne au cours du mois d'observation dans le groupe L-Dopa+MPEP par rapport au groupe L-Dopa. La durée de l'effet antiparkinsonien de la L-Dopa a diminué (wearing-off) au cours du mois de traitement tandis qu'il n'y a pas eu de diminution significative dans le groupe L-Dopa+MPEP. Neuf singes femelles supplémentaires, incluant quatre singes contrôles et cinq singes MPTP, ont été utilisés pour les analyses biochimiques. La liaison spécifique du [3H]ABP688 au mGluR5 a augmenté au striatum seulement dans le groupe MPTP+L-Dopa. Nos résultats montrent l'effet antidyskinétique bénéfique chronique des antagonistes des mGluR5 en combinaison avec la L-Dopa chez le singe MPTP.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

31. ENRICHISSEMENT DE PAIRES DE GÈNES DONT LES INTERACTIONS CAUSENT LA SCHIZOPHRÉNIE À L'AIDE DE BASES DE DONNÉES GÉNOMIQUES ET APPLICATION À UNE ÉTUDE D'ASSOCIATION CAS-TÉMOINS DE L'EST DU QUÉBEC

NOËL, SIMON; Bureau, Alexandre; Hardy, Simon. CRIUSMQ, Département de neurobiologie, Université Laval.

OBJECTIF : La schizophrénie étant une maladie multigénique complexe, nous essayons de trouver de nouvelles interactions géniques pouvant donner une résistance ou une susceptibilité pour développer cette maladie. Nous comparons aussi différentes méthodes pour y arriver. **MÉTHODES :** Filtrer nos SNPs pour assurer leur qualité et nos gènes pour garder le plus pertinent à la schizophrénie afin de diminuer le nombre de calculs. Trouver les interactions géniques déjà connues en utilisant Biofilter. Faire l'enrichissement de « pathways » en utilisant « Gene Set Enrichment Analysis »(GSEA). Chercher de nouvelles interactions avec une régression logistique et la méthode « Joint Effect »(JE) parmi les paires de gènes identifiés par GSEA ou Biofilter. Comparer les résultats obtenus à ceux obtenus en sélectionnant les paires de gènes à tester en se basant sur les valeurs d'association marginale. **RÉSULTATS :** Les résultats actuels permettent de pointer certains candidats intéressants pour identifier de nouvelles interactions. Les méthodes conventionnelles comme la régression logistique n'ont pas réussi à identifier parmi nos résultats de probables interactions. En revanche, JE appliqué aux paires de SNPs retenus suite à un enrichissement ont été capable de ressortir du bruit les résultats statistiquement intéressants que nous avons obtenus. Comme par exemple le gène NRXN1 code pour une protéine d'adhésion cellulaire du système nerveux. L'allèle mineur de ce gène semblerait avoir une interaction causant une susceptibilité à développer la schizophrénie avec l'allèle mineure du gène ROBO1, un gène qui code pour une protéine qui est impliqués dans la guidance des axones, et une autre avec l'allèle mineure du gène CDH13, un gène qui code pour une protéine qui joue le rôle de régulateur négatif dans la croissance des axones. Nous présenterons donc les différentes paires de gènes que nous avons identifié avec la méthode JE combinée à un enrichissement et à la sélection sur l'association marginale qui sont statistiquement significatif. **CONCLUSION :** L'enrichissement permet de faire ressortir du bruit plus de résultats statistiquement significatifs sans amener de biais que la sélection par l'association marginale.

32. UNE NOUVELLE MÉTHODE DE FILTRATION DES ARTÉFACTS INTRINSÈQUES GÉNÉRÉS LORS DE L'IMAGERIE INTRAVITALE À DEUX-PHOTONS

PARÉ ALEXANDRE, Soulet Denis, Coste Julien, Lacroix Steve. Centre de recherche du CHUL, Département de médecine, Université Laval.

OBJECTIF : L'imagerie in vivo par microscopie deux-photons est une technique essentielle pour des études longitudinales d'évènements physiologiques se déroulant profondément dans les tissus. Les nouvelles capacités qu'offre cette technologie (e.g. pénétrance tissulaire élevée et faible phototoxicité) ont ouvert une nouvelle ère en recherche biomédicale. Cette technique est cependant limitée par l'irrégularité des mouvements respiratoires et cardiaques des animaux qui altèrent les images lors de l'acquisition. Il était donc primordial de développer une méthode rapide et efficace permettant la correction de ce genre d'artéfacts. **MÉTHODE :** Nous avons développé une macro qui fonctionne à l'intérieur du logiciel multiplateforme ImageJ. Notre approche consiste en la génération (pour chaque image) d'une cote par rapport à une image de référence dans un canal de référence, ce qui permet le tri des images distordues et floues. Le programme tri ensuite les images qui dépassent un seuil fixé ou non par l'utilisateur. **RÉSULTATS :** Nous présentons ici des extraits d'imagerie du système nerveux (cerveau, moelle épinière, nerf sciatique et plexus mésentérique de l'intestin) d'animaux vivants en utilisant la macro. Ces images ont toutes été acquises à l'aide d'un système d'imagerie deux-photons chez des animaux vivants. Le programme permet l'utilisation de vidéos 3D et 4D et est compatible avec plusieurs systèmes d'imagerie. Il a aussi été implémenté de fonctions utiles comme la soustraction de canaux, la projection moyenne ou maximale de même que l'affichage du temps et de l'échelle. **CONCLUSION :** La macro, nommée « Intravital Microscopy Toolbox », est un outil simple, efficace qui permet d'obtenir des images de qualité en quelques clics seulement. Sa grande rapidité, de même que ses fonctionnalités plus poussées font de ce programme un outil indispensable pour les biologistes qui utilisent l'imagerie intravitale deux-photons.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

33. NICOLAS STÉNON ET L'ANATOMIE DU CERVEAU AU XVII^E SIÈCLE

ANDRÉ PARENT, Département de psychiatrie et de neurosciences, Centre de recherche de l'IUSMQ.

Nicolas Sténon (Niels Steensen) naît en 1638 à Copenhague au Danemark. Après avoir étudié la médecine dans sa ville natale, il quitte en 1660 pour la Hollande - Amsterdam d'abord, Leyde ensuite - où il amorce une série de travaux restés célèbres sur la structures des glandes et des muscles. Il se fait d'abord connaître pour avoir découvert le canal excréteur de la parotide et pour avoir démontré que le cœur n'est rien d'autre qu'un simple muscle, ce qui soulève l'ire des médecins d'obédience galénique. Continuant ses pérégrinations en Europe, il s'arrête à Paris en 1665. C'est là que ce jeune homme (il n'a alors que 26 ans) prononce, devant une audience constituée de sommités médicales, un discours sur l'anatomie du cerveau qui allait orienter les recherches dans ce domaine pendant plus de deux cent ans. Dans cette allocution, il dénonce d'abord l'ancienne théorie des esprits animaux pour ensuite critiquer vertement les philosophes comme Descartes qui, malgré une piètre connaissance de l'anatomie du cerveau, développent des modèles complexes pour expliquer le fonctionnement de ce que lui, Sténon, considère être l'organe suprême. Sténon considère primordial l'utilisation d'une approche multidisciplinaire impliquant à la fois l'anatomie comparée, l'embryologie et la pathologie, et il insiste sur l'importance d'employer des méthodes de dissection et d'illustration adéquates. Ses propres études anatomiques, effectuées à l'aide d'une approche méthodologique héritée de Franciscus Sylvius de Leyde, lui permettent de décrire très précisément plusieurs structures cérébrales (ex. la glande pinéale, le corps strié, le corps calleux, le fornix, les plexus choroïdes, le système ventriculaire) et même de comprendre les mécanismes de base de la circulation du liquide céphalorachidien et ainsi d'expliquer l'hydrocéphalie. En 1667, Sténon s'installe à Florence où il se convertit au catholicisme et est ordonné prêtre en 1675. Après de travaux remarquables qui jetèrent les bases de la géologie et de la paléontologie modernes, il délaisse définitivement la science pour la théologie. Consacré évêque et vicaire apostolique en 1677, Sténon, l'un des plus grands esprits de son temps, meurt à Schwerin en 1686 dans une pauvreté extrême qu'il s'était lui-même imposée. Il n'avait alors que 48 ans. Il fut déclaré Bienheureux par le Pape Jean-Paul II le 23 octobre 1988.

34. BENEFICIAL EFFECTS OF WITHAFERIN A IN THREE MOUSE MODELS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

PRIYANKA PATEL, Christine Bareil, Daniel Phaneuf, Jasna Kriz and Jean-Pierre Julien. Research centre of CHUQ, Department of Psychiatry and Neuroscience of Laval University.

Approximately 20% cases of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are caused by mutations in the gene encoding Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1). Recent studies have shown that Withaferin A (WA), an inhibitor of NF- κ B activity was efficient in reducing disease phenotype in TDP-43 transgenic mice model of ALS. These findings led us to test WA in three models of ALS, SOD1G93A mice, SOD1G37R mice and TDP-43G348C transgenic mice. Intraperitoneal administration of WA at a dosage of 4mg/kg of body weight was initiated from postnatal day 40 (P40) till end stage in SOD1G93A, from 9 months till end stage in SOD1G37R and from 6 months of age in TDP43G48C mice. WA was able to improve the survival by more than a week in SOD1G93A and by two weeks in SOD1G37R familial mouse model. In addition WA administration also conferred significant neuroprotection in TDP43G348C transgenic mice model. Moreover Real-time imaging with the use of biophotonic SOD1G93A transgenic mice carrying luc (Luciferase) and gfp (green fluorescent protein) reporter genes under the control of the murine GAP-43 revealed that WA was able to reduce neuronal stress at postsymptomatic stage and thereby slowing down the disease progression. Taken together our results suggest that Withaferin A could serve as a beneficial compound for treatment of ALS.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

35. DIFFERENCES BETWEEN GOOD SLEEPERS AND INSOMNIA SUFFERERS IN NAPPING CHARACTERISTICS AFTER A MENTALLY EXHAUSTING BATTERY OF COGNITIVE TESTING

D. PÉRUSSE, Alexandra, Turcotte, Isabelle, & Bastien, Célyne H.; École de psychologie, Université Laval; Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

Introduction & Objectives: It has been shown that good sleepers (GS) sleep better than insomnia sufferers (INS) while napping. The objective of this study was to examine if sleep during napping differs between GS and INS (subdivided in paradoxical 'PARA-I' and psychophysiological 'PSY-I') after individuals underwent a mentally exhausting battery of cognitive testing. **Materials & Methods:** 14 PSY-I (Mean age = 36.0), 11 PARA-I (Mean age = 37.2) and 14 GS (Mean age = 34.8) completed four consecutive PSG nights in the laboratory. Upon awakening on mornings 2 and 3, cognitive testing (lasting between 90 to 120 minutes) was administered and then followed by a 20 minute nap. Sleep onset latency (SOL), total sleep time (TST), total wake time (TWT) and sleep efficiency (SE) were computed for each napping session. **Results:** One way ANOVAs revealed significant group differences ($p \leq .01$) for TST, SE and TWT. GS had a longer TST (Mean = 7.15, SD = 7.21) than PSY-I (Mean = 2.80, SD = 4.60) and PARA-I (Mean = 2.80, SD = 4.37) and a better SE (Mean = 34.25, SD = 34.24) than PSY-I (Mean = 14.46, SD = 23.51) and PARA-I (Mean = 13.3, SD = 20.86). Finally, INS were awake significantly longer than GS (PSY-I: Mean = 16.93, SD = 4.87; PARA-I: Mean = 17.93, SD = 4.21; and GS: Mean = 12.70, SD = 7.04). However, only a marginal significant difference was observed for SOL ($p = .307$). Still, GS were seemingly falling asleep more rapidly than both groups of INS. **Conclusion:** Results show that GS sleep better than INS during naps following prolonged cognitive testing, suggesting that, in INS, hyper arousal predominates over exhaustion. These results may parallel what is observed at night when INS experience cognitive loading but are unable to fall asleep.

36. OF MICE AND TAU KO MICE : A CAUTIONNARY TALE OF COMMONLY USED TAU ANTIBODIES SPECIFICITY

PETRY FRANCK, Bretteville Alexis, Noura El-Khoury Morin Françoise, Panel Emmanuel. CHUL, Axe de neurosciences; Faculté de médecine, Université Laval.

OBJECTIVES: One histological hallmark of AD is the aggregation of tau into insoluble NFT. It is commonly accepted that tau hyperphosphorylation is a requisite to its aggregation. Therefore, almost every studies are monitoring tau phosphorylation levels with monoclonal/polyclonal antibodies. Due to inherent non-specificity of many polyclonal antibodies and the property of secondary-mouse antibody to bind endogenous Immunoglobulins (Igs) in mice studies, non-specific signal is observed, especially when tau levels are low. The objective was thus to decipher tau antibodies specific signal from non-specific with a panel of common used antibodies. **METHODS:** We compared tau antibody profile in 3 mouse lines: non transgenic mice expressing murine tau, the 3xTg mice model of AD which over-express a human mutated protein tau and lastly the tau Knock-out (TKO) mice invalidated for murine tau gene which represent the most appropriate negative control. Finally, we took advantages of Trueblot technology that consists of particular secondary antibodies, designed to bind only non-denatured Igs thus eliminating non-specific signals of endogenous Igs. **RESULTS:** Our results showed 3 profiles of tau phosphorylation signal with monoclonal antibodies: type 1 high non-specificity, type 2 low non-specificity and type 3 without non-specificity. In the first type we detect non-specific signal in TKO mice and in the two others mice lines at about 50 KDa masking the signal of Tau. In the second type we observe a non-specific band in TKO mice, but its level is weak. Tau signal appears in control and transgenic mice. In the third type there was no band in TKO mice and so no problem of specificity. In type 1 and 2, the use of Trueblot antibodies removed non-specific signal observed in the TKO line with conventional secondary antibodies indicating that its can efficiently filter the non-specificity and retain only specific tau phosphorylation immunoreactivity. Some polyclonal antibodies also displayed considerable non-specific signal, masking the signal of tau. **CONCLUSIONS:** We recommend Trueblot technology to detect specific low tau phosphorylation signal when monoclonal ptau antibodies are used. Moreover TKO samples can be used as standard procedure to validate phospho-tau antibodies immunoreactivities.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

37. CARACTERISATION MORPHOLOGIQUE ET STEREOLOGIQUE DES INTERNEURONES STRIATAUX EXPRIMANT LA CHOLINE ACÉTYL-TRANSFERASE OU LA CALRETININE CHEZ LA SOURIS DRD1A-TDTOMATO/DRD2-EGFP

PETRYSZYN SARAH, Beaulieu Jean-Martin, Parent André et Parent Martin. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec.

OBJECTIF: Nos connaissances portant sur les interneurons du striatum proviennent principalement d'études effectuées chez le rat et le primate. Peu d'informations sont présentement disponibles chez la souris, en dépit de l'utilisation croissante de modèles transgéniques murins. L'objectif principal de cette étude est de caractériser la morphologie et la distribution régionale des interneurons du striatum qui expriment la choline acétyl-transférase (ChAT) ou la calrétinine (CR) chez la souris. **METHODES:** Nous avons utilisé une souris transgénique (souris D1/D2) ayant la particularité d'exprimer une protéine rouge dans les neurones de projection du striatum de la voie directe (exprimant D1) et une protéine verte dans les neurones à l'origine de la voie indirecte (exprimant D2). Une approche immunohistochimique quantitative nous a permis de caractériser la distribution régionale des interneurons striataux ChAT+ et CR+. **RESULTATS:** Les interneurons ChAT+ présentent un gradient rostro-caudal décroissant et sont caractérisés par une arborisation axonale locale dense et variqueuse. Les interneurons CR+ présentent une diversité morphologique, nous conduisant à les classer en 3 types. Le premier type présente un gradient rostro-caudal décroissant marqué et est caractérisé par un corps cellulaire sphérique qui ne possède qu'un ou deux neurites variqueux et modérément arborisés. Le deuxième type présente un gradient rostro-caudal croissant et est caractérisé par un corps cellulaire allongé. Le troisième type, uniformément distribué dans le striatum, est caractérisé par un corps cellulaire intensément marqué et multipolaire. Un double marquage ChAT/CR nous permet d'affirmer que, chez la souris, ces protéines ne sont pas exprimées par les mêmes neurones du striatum. **CONCLUSION:** Dans l'ensemble, les interneurons ChAT+ sont plus abondants et plus largement distribués que les interneurons CR+ dans le striatum des souris D1/D2. Les interneurons CR+ présentent une plus grande diversité morphologique. L'absence de colocalisation ChAT/CR chez la souris constitue une différence interspécifique importante entre primates et rongeurs.

38. PROPRIÉTÉS NEUROPROTECTRICES, ANTIOXYDANTES ET ANTI-APOPTOTIQUES DU RESVÉRATROL DANS DES NEURONES DOPAMINERGIQUES EN MILIEU HYPERGLYCÉMIQUE

RENAUD JUSTINE, Bournival Julie, Francoeur Marc-André, Longpré Fanny et Martinoli Maria-Grazia. Département de chimie-biologie. Université du Québec à Trois-Rivières.

Le resvératrol (RESV) est un polyphénol reconnu pour ses effets anti-inflammatoires, cardioprotecteurs et anticancéreux. Plusieurs travaux suggèrent que ce phytoestrogène possède des propriétés antioxydantes qui pourraient réduire la formation de radicaux libres dans le cerveau menant au stress oxydant et à l'apoptose des neurones. La maladie de Parkinson (MP) est un trouble du système moteur caractérisé par l'apoptose des neurones dopaminergiques (DAergiques) de la voie nigro-striée. L'hyperglycémie constitue une cause de stress oxydant que la littérature associe au développement de dommages au système nerveux associés à certaines maladies neurodégénératives comme la MP. **OBJECTIFS:** Les buts de notre étude étaient 1) d'évaluer l'effet du RESV sur la cascade apoptotique en milieu hyperglycémique; 2) d'évaluer l'effet du RESV contre l'oxydation des neurones DAergiques en culture induite par l'hyperglycémie. **METHODES:** Nous avons utilisé un modèle de neurones dopaminergiques, les cellules PC12 différenciées. Ces cellules étaient traitées avec du milieu hyperglycémique pendant 24 h ou 96 h et co-traitées avec le RESV pendant 24 h. Afin d'étudier les propriétés neuroprotectrices et anti-apoptotiques du RESV, la mort neuronale était évaluée en mesurant le relâchement de LDH par les cellules endommagées. L'apoptose était quantifiée par mesure de la fragmentation de l'ADN et en dosant les marqueurs pro et anti-apoptotiques par immunobuvardage de type Western. Nous avons évalué l'effet du RESV contre l'oxydation de ces neurones induite par l'hyperglycémique en quantifiant spécifiquement l'anion superoxyde dans les mitochondries. **RÉSULTATS:** Nos résultats démontrent que le RESV diminue de manière significative la mort neuronale et inhibe leur apoptose en milieu hyperglycémique. De plus, le RESV protège les neurones DAergiques contre le stress oxydant induit par l'hyperglycémie. **CONCLUSION:** Ces résultats mettent en évidence le lien entre hyperglycémie et neurodégénérescence, ce qui jette une nouvelle lumière sur l'incidence élevée du diabète chez les patients atteints de la MP. À long terme, l'intérêt de ces recherches résidera dans la possibilité de développer des traitements préventifs dans la MP.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

39. LA SUREXPRESSION DE PRÉ-ENKÉPHALINE AU NIVEAU DU STRIATUM D'UN MODÈLE DE SOURIS TRANSGÉNIQUE DE LA MALADIE D'HUNTINGTON

SAMADI PERSHIA, Bissonnette Stéphanie, Vaillancourt Mylène. Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHUQ (CHUL).

OBJECTIF : La maladie d'Huntington est un trouble héréditaire neurodégénératif caractérisé par des symptômes moteurs, cognitifs, psychiatriques et la perte de poids. Bien que la protéine huntingtine mutée soit exprimée de manière ubiquitaire dans le cerveau, les premières neurodégénérescences sont observées dans les neurones épineux moyens du striatum. Le striatum est la région du cerveau possédant le plus haut niveau de récepteurs opioïdes et de peptide pré-énképhaline (pENK) et pré-dynorphine (pDYN). Cependant, le rôle précis des opioïdes dans le fonctionnement des ganglions de la base est peu connu. Nos résultats antérieurs suggèrent que l'augmentation des opioïdes dans la maladie de Parkinson permettrait d'atténuer les dysfonctionnements moteurs. Des études récentes ont aussi démontré que les opioïdes ont des propriétés neuroprotectrices. L'objectif de cette étude est de déterminer si la surexpression de pENK peut améliorer le dysfonctionnement moteur et/ou réduire ou retarder la dégénérescence des neurones striataux chez des souris transgéniques de la maladie d'Huntington (R6/2). **MÉTHODES:** Notre méthodologie est basée sur le transfert de gènes via des vecteurs viraux permettant la surexpression striatale de neuropeptides opioïdes pENK. Diverses méthodologies sont utilisées pour évaluer le comportement moteur, le site d'injection, ainsi que la surexpression de l'ARNm pENK. **RÉSULTATS :** Nos résultats préliminaires démontrent que le recensement des différents types d'activités locomotrices (lent, moyen, rapide) durant une période de 2 heures permet une évaluation fiable de la progression du dysfonctionnement moteur chez les souris R6/2. Nous avons aussi développé une échelle quantitative afin de mesurer l'évolution du "clasping". Ces résultats démontrent que la surexpression de pENK augmente l'activité locomotrice des souris R6/2. De plus, ces résultats corrélient avec le site d'injection des vecteurs viraux déterminé par le double marquage GFP-DAPI, et l'expression de l'ARNm pENK par hybridation in situ. **CONCLUSION :** Les résultats de nos études vont permettre de mieux comprendre le rôle des opioïdes au niveau des ganglions de la base ainsi que le développement de nouvelles cibles thérapeutiques permettant d'arrêter ou retarder la progression de la maladie d'Huntington.

40. BRIGHT LIGHT IMPROVES VIGILANCE IN THE MIDDLE OF THE NIGHT INDEPENDENTLY OF THE PRESENCE OF SHORT WAVELENGTHS

SASSEVILLE ALEXANDRE, Martin Jeanne Sophie, Houle Jérôme, Hébert Marc. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

OBJECTIVES: Blue light was shown to be more efficient than other wavelengths to improve vigilance. However, it is still unclear if this difference can have a noticeable impact at a time when vigilance is low. We investigated if blue blockers would impact the possible alerting effect of a blue-enriched white light in the middle of a sleep deprived night. **METHODS:** 20 participants were maintained awake in dim light during two consecutive nights. Alertness, energy level, mood and anxiety were assessed with a visual analog scale. Alertness was also assessed objectively with a reaction time test (CPT-II) at 23:30h, 1:30h and 3:30h. The first night served as baseline and the second as the experimental night. First group (B) was exposed first to 1500 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$ of blue-enriched white light (provided by two Litebook Élite) at 3:00 h. At the same time, participant from second group (A) were exposed to the same light while wearing blue-blockers (500 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$ behind the glasses). **RESULTS:** There was a significant effect of time in the VAS for alertness, energy level, mood ($p < 0.001$), but not anxiety. Moreover, subjective alertness was lower on experimental night at 1:30h and 3:30h ($p < 0.01$). Energy level lower on experimental night at 3:30h ($p < 0.01$). With the CPT-II, group A made more errors on the baseline night than experimental night ($p < 0.05$). Also, all participants made more errors of commission at 23:30h on experimental night ($p < 0.05$). No group difference was observed for all these parameters. **CONCLUSIONS:** Subjective parameters were improved at 3:30 h on the experimental night, which could be attributed to the effect of light. However, since the 1:30 h test was also better on the second night in alertness (when no light was present) this could imply that the participants were also less affected by sleep deprivation on experimental night. In fact the wake period was probably longer on the first night than on the second night since subjects slept during the day between the two nights. As for the objective measurements, the differences observed at 23:30h can be attributed to training effect. Since no group effect was observed, the effect of light observed on subjective vigilance may be independent of the presence of short wavelengths.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

41. ENKEPHALINERGIC PROJECTIONS FROM THE MEDIAN PREOPTIC NUCLEUS IN THE RAT

VOISIN AUREORE, Mouginoit Didier & Drolet Guy. Axe Neurosciences du Centre de recherche du CHUQ, Université Laval.

The median preoptic nucleus (MnPO) is involved in the integration of the chemosensory and neural signals following disturbance of the hydromineral balance. The enkephalins (ENK) and mu-opioid receptors (μ -OR) are known for their role in the regulation of ingestive behaviors and to regulate the excitability in MnPO neurons. Indeed, we have previously shown that one episode of sodium (Na^+) deficit induced an increase of the functional μ -OR expressing neuronal population in the ventral MnPO (vMnPO). OBJECTIFS & METHODES: As hydromineral perturbation induces plasticity of the μ -OR in the MnPO neurons, we then sought to determine the level of ENK innervation in the MnPO by using Met-ENK immunohistochemistry. We also aimed to reveal the origin of this ENK innervation by using stereotaxic injections of a fluorescent retrograde tracer (carboxylate-modified microspheres) within the MnPO combined with fluorescent in situ hybridization to identify ENKergic neurons. RESULTATS: Our results indicated that the MnPO contained moderately dense Met-ENK fibers distributed among both the vMnPO and dorsal (dMnPO) MnPO. Results of retrograde labeling with injections centered to the vMnPO indicated that the ENK innervation of MnPO originated primarily from the parabrachial nucleus (PBN) and the rostral nucleus tractus solitarii (NTS) (36% and 29% of ENK-projecting neurons to the vMnPO respectively). In addition, we found that the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH) and dorsomedian division of the bed nuclei of the stria terminalis (BSTdm) provided a moderate ENK input to the MnPO, 18% and 17% respectively. Interestingly, the proportion of ENK retrograde neurons was of 100% in the rostral NTS, 57% in the lateral PBN, 42% in the medial PBN, 36% in PVH, and 28% in the BSTdm. Moreover, the brain structures known for their massive anatomical projection to the MnPO, the subfornical organ (SFO) and the organum vasculosum of lamina terminalis (OVLT), did not contain ENK immunoreactive neurons. CONCLUSION: These anatomical ENK connections provide supplementary substrates for the MnPO involvement in visceral functions associated with the PBN, in the central cardiovascular regulation (NTS), in the hydromineral homeostasis (PVH) and finally, in the behavioral responses induction following an unbalanced hydromineral status (BSTdm).

Services à la communauté scientifique

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

43. PLATEFORME DE MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

MARIE-FRANCE CHAMPIGNY ET MARTIN PARENT

Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec

La plateforme de microscopie électronique du CRIUSMQ offre aux équipes scientifiques d'effectuer des études morphologiques nécessitant la localisation ultrastructurale précise d'éléments cellulaires et subcellulaires grâce à la microscopie électronique. La plateforme permet l'utilisation d'un microscope électronique à transmission ainsi que tous les équipements nécessaires pour effectuer la cryofixation d'échantillons biologiques. Cette plateforme est supervisée par le Dr Martin Parent et coordonnée par Marie-France Champigny. Le service offre la préparation et l'enrobage du matériel biologique ainsi que la coupe semi- et ultrafine des échantillons à l'ultramicrotome. Pour les échantillons cryo-fixés, l'ajout d'une cryochambre à l'ultramicrotome permet l'obtention reproductible de sections semi et ultrafines des spécimens à basse température. Une formation pour chaque appareil est offerte et ce, autant pour le personnel du CRIUSMQ que pour les gens provenant de d'autres milieux, académiques ou privés. La plateforme de microscopie électronique du CRIUSMQ fournit une formation adéquate et personnalisée ainsi qu'une expertise unique en ce qui concerne la coupe à l'ultramicrotome, l'immunohistochimie en pré et en post-enrobage, la microscopie électronique à transmission et la cryofixation d'échantillons biologiques. Pour de plus amples informations ou pour connaître les tarifs, consulter le site: <http://www.neurophotonics.ca/fr/installations/plateforme-microscopie-electronique>

44. LA PLATEFORME DE TRI CELLULAIRE AU CENTRE DE RECHERCHE DE L'IUSMQ

ISABELLE LABONTÉ, YVES DEKONINCK

Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec

La plateforme de tri cellulaire, localisée au centre de recherche de l'IUSMQ, se spécialise dans l'analyse et le tri de neurones et de cellules isolées du système nerveux. La plateforme est équipée d'un trieur de cellules FACS Aria II, appareil à la fine pointe de la technologie qui permet, de manière très efficace, l'évaluation, l'analyse quantitative et le tri d'un échantillon cellulaire hétérogène sur la base des caractéristiques physiques (taille et complexité) et des caractéristiques optiques (expression de protéines fluorescentes encodées génétiquement et/ou marquages immunocytochimiques). Nous offrons un service de consultation et de design d'expériences en lien avec la cytométrie. Nous pouvons vous conseiller dans le choix des fluorochromes (simple et multi-couleurs) et des lasers, vous aider dans l'élaboration de protocoles pour le marquage immunocytochimique, ainsi qu'opérer pour vous l'appareil de tri cellulaire. Site web : <http://www.neurophotonics.ca/fr/installations/facs>

45. PLATEFORME D'OUTILS MOLÉCULAIRES DU CRIUSMQ

MARIE-EVE PAQUET, NIZAR CHETOUI, ANN LORRAIN, FANY GIROUX, CLAUDE GRAVEL

Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec

La plateforme d'outils moléculaire du CRIUSMQ est composée d'un groupe d'experts en biologie moléculaire et vecteurs viraux et offre des services de génération d'outils génétiques sur mesure. Ces outils peuvent être des sondes photosensibles encodées génétiquement ou des ADN codant pour des molécules fluorescentes de spectres variés qui peuvent être introduites dans des cellules en cultures, des tranches de tissus ou des animaux vivants. Nous pouvons aussi utiliser ces marqueurs pour fabriquer des animaux génétiquement modifiés ou des vecteurs viraux basés sur différents virus. La plateforme offre des services de consultation et développement de stratégie pour vos projets spécifiques ainsi qu'une aide technique. Nous avons une expertise dans les domaines suivants: vecteurs viraux, constructions moléculaires, système cre-lox, constructions pour animaux transgéniques (BAC ou autre), KO et KI, optogénétique, promoteurs neuronaux.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

46. PRÉSENTATION DE LA PLATEFORME DE PHÉNOTYPAGE NEUROCOMPORTEMENTAL DU CENTRE DE RECHERCHE DU CHUQ

Les progrès de technologies en génomique et la production croissante d'animaux génétiquement modifiés impliquent la nécessité de développement de programmes d'analyses phénotypiques de ces animaux. Ces modèles doivent permettre des études de biologie moléculaire, d'imagerie, de pharmacologie et au niveau le plus intégré, c'est-à-dire au niveau comportemental. Dans les modèles animaux de maladies humaines, les comportements sensoriels, moteurs, cognitifs, affectifs et sociaux sont souvent affectés par les manipulations génétiques ou expérimentales. Ainsi, des techniques comportementales rigoureuses, portant une attention aux souris elles-mêmes, aux instruments, aux procédures, aux variables de l'expérimentateur et aux effets de l'environnement, sont nécessaires afin de dissocier les effets neuronaux et comportementaux de diverses manipulations génétiques et de déterminer un phénotype comportemental fiable et valide pour la conception et l'évaluation de nouvelles pistes thérapeutiques. Notre objectif est de vous présenter les différents services offerts par la nouvelle plateforme de Phénotypage Neurocomportemental du Centre de Recherche du CHUQ, et de familiariser les étudiants et chercheurs aux approches méthodologiques du phénotype comportemental chez des animaux modèles de maladies humaines et aux stratégies de recherche utilisées dans ces pathologies complexes. La plateforme de phénotypage neurocomportemental est équipée pour effectuer une grande variété de tests comportementaux (i.e. l'apprentissage et la mémoire, les fonctions motrices, les comportements reliés à la douleur et à l'anxiété). Elle est dotée d'une installation à la fine pointe de la technologie conçue pour offrir des services efficaces et abordables aux chercheurs et à l'industrie pharmaceutique pour leurs besoins en analyse comportementales et neuropharmacologiques chez les petits rongeurs. Nous offrons notre expertise dans tous les aspects de la consultation, du choix des tests comportementaux appropriés et des lignées ainsi que pour élaborer un modèle expérimental optimal pour tester des hypothèses spécifiques, pour l'analyse statistique et pour la rédaction de manuscrits.

47. CONSORTIUM D'IMAGERIE NEUROSCIENCES ET SANTÉ MENTALE DE QUÉBEC

MICHON PIERRE-EMMANUEL^{1,3}, Jackson Philip^{1,2,3}, Duchesne Simon^{3,4}.

(1) CIRRIIS-IRDPQ, (2) École de Psychologie, (3) CR-IUSMQ, (4) Département de Radiologie; Université Laval.

MISSION : Créé au printemps 2009, le Consortium d'imagerie en neurosciences et santé mentale de Québec (CINQ) s'est donné pour mission de favoriser l'émergence d'un pôle compétitif en neuroimagerie pour l'étude des neurosciences et de la santé mentale à Québec. Toutes les actions posées par le CINQ ont comme objectifs de proposer à la communauté de chercheurs en neurosciences de la grande région de Québec un forum commun pour le partage de l'expertise en neuroimagerie (comme par exemple, la résonance magnétique, l'électroencéphalographie, la stimulation magnétique transcrânienne, etc); du soutien scientifique et technique pour la préparation et la réalisation de projets en neuroimagerie; et l'organisation d'activités scientifiques et techniques autour du thème de la neuroimagerie. REALISATIONS : Depuis 2010, le CINQ organise chaque année une série d'ateliers techniques ouverts à tous qui a pour objectif de faire connaître différentes techniques d'imagerie du cerveau. Les conférences traitent essentiellement des principes de l'acquisition des images et des différents champs d'application des technologies en soulignant leurs forces et leurs limites, et aborde les questions de sécurité et d'éthique. Le CINQ met aussi à disposition les ressources matérielles et humaines pour développer les protocoles d'imagerie dans la région de Québec, en aidant à la conception des protocoles, la programmation expérimentale, mais aussi en soutenant les nouveaux projets pour leur réalisation et leur analyse. Pour faciliter l'accès aux infrastructures de la région, le CINQ organise aussi pour les chercheurs en neurosciences de la région de Québec des ententes de services avec des cliniques d'imagerie médicale. Ces ententes permettent notamment: • un tarif préférentiel pour les membres du CINQ; • un horaire d'accès raisonnable à la plateforme; • un accès à l'équipement de recherche nécessaire et/ou additionnel (e.g. présentation de stimuli visuels, local d'entretien, chaise roulante compatible IRM, acquisition des réponses comportementales). À plus long terme, le CINQ veut aussi participer au développement d'une plateforme de recherche régionale dédiée à la recherche, regroupant différentes techniques d'imageries du cerveau humain.

