



Programme et résumés des présentations

Pavillon Desjardins-Pollack
Université Laval

La 7e Journée de la recherche en neurosciences et santé mentale de l'Université Laval

25 novembre 2013, Pavillon Desjardins-Pollack

Bienvenue à la 7e Journée de la recherche en neurosciences et santé mentale 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 neurosciences (CTRN) mise sur pied à partir du Centre de recherche sur le cerveau, le comportement et la neuropsychiatrie (CRCN). Le CTRN s'est donné comme objectif principal la promotion de la recherche et la formation des jeunes chercheurs en neurosciences et santé mentale 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 et des étudiants gradués, ainsi qu'une session de présentations par affiche de travaux de recherche des étudiants, résidents et stagiaires qui œuvrent dans les différents milieux (CHU de Québec, CIRRIIS et IUSMQ) du réseau des neurosciences et santé mentale de l'Université Laval.

L'organisation de cette journée a bénéficié du soutien du CTRN, du Département de psychiatrie et de neurosciences de la Faculté de médecine de l'Université Laval, du Département des sciences neurologiques du CHU de Québec, de la compagnie Zeiss, de l'IUSMQ, ainsi que de la Coop Zone.

Bonne journée à toutes et à tous !

Martin Parent, Marc Hébert, Matthieu Guitton, Paul De Koninck

Comité organisateur



La 7e Journée de la recherche en neurosciences et santé mentale de l'Université Laval

25 novembre 2013

Comité organisateur

Martin Parent

Professeur de la Faculté de médecine et chercheur à l'IUSMQ

Marc Hébert

Professeur de la Faculté de médecine et chercheur à l'IUSMQ

Mathieu Guitton

Professeur de la Faculté de médecine et chercheur à l'IUSMQ

Paul De Koninck

Professeur de la Faculté des sciences et de génie et chercheur à l'IUSMQ

Soutien logistique

Alma Posvandzic

Programme de la Journée

8h00-8h30

Arrivée et inscription

8h30-8h45

Allocution du **Dr André Parent**, directeur du CTRN

8h45-9h00

Allocution de **Mme Lucie Girard**, directrice du Bureau de la recherche et de la création

9h00-9h20

Dre Pershia Samadi (CHU de Québec)

Le rôle des opioïdes au niveau des ganglions de la base dans les maladies de Parkinson et Huntington

9h20-9h40

Dre Pascale Tremblay (IUSMQ)

Imagerie structurelle et fonctionnelle du cerveau dans le vieillissement normal et son impact sur la parole

9h40-10h00

Dre Marie-Ève Tremblay (CHU de Québec)

Le rôle des cellules microgliales dans la connexion synaptique et l'intégrité du cerveau

10h00-10h20

Dr Nicolas Doyon (Faculté des sciences et de génie)

Modéliser la dérégulation de l'homéostasie du chlore en douleur neuropathique : Un outil essentiel pour comprendre la maladie et développer des stratégies thérapeutiques

10h20-11h00

Pause café

11h00-12h00

Dr Karim Nader (conférencier invité, McGill University)

Memory as a therapeutic target

12h00-14h00

Boites à lunch et présentations par affiche

14h00-15h00

Présentations orales, étudiants gradués

15h00-16h00

Dr Marco Battaglia (IUSMQ)

Phénotypes intermédiaires des troubles d'anxiété: des traversiers développementaux pour le translational divide

16h00

Remise des prix et cocktail

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

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

1. HUMAN APOLIPOPROTEIN E E4 IMPAIRS CEREBRAL VASCULARIZATION AND BLOOD-BRAIN BARRIER FUNCTION IN MICE

Wael Alata¹⁻², Milène Vandal¹⁻², Frédéric Calon¹⁻². 1) Faculty of pharmacy, Université Laval, Québec. 2) Centre Hospitalier Universitaire de Québec Research Center, Québec.

The blood-brain barrier (BBB) is a dynamic and biological barrier, which physically separates the blood from the central nervous system (CNS). Recent studies suggest that changes in the BBB occur in Alzheimer's disease (AD). Among the three common isoforms of apolipoprotein E (ApoE, alleles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ or $\epsilon 4$), the expression of the $\epsilon 4$ allele is a major genetic risk factor for AD. Objectives: Determining whether $\epsilon 4$ allele exerts a pathogenic role by affecting the functional and morphological properties of the BBB. Methods: In situ brain perfusion technique (ISBP), a quantitative technique to assess the passage of molecules across the BBB, and immunohistochemistry were used in mice specifically expressing human ApoE isoforms $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ or $\epsilon 4$. Results: ISBP of brain-impermeant [¹⁴C]-sucrose showed that the vascular volume remained similar across all groups. In contrast, significant decreases in the passage of [³H]-diazepam and [³H]-glucose into the brain were detected in ApoE4 knock-in mice at 4 and 12 months, compared to ApoE2 or ApoE3 mice. Accordingly, immunohistochemistry experiments revealed thinner basal laminas and lower vessel density in the brain cortex of ApoE4 mice at 12 months, suggesting vascular atrophy. Conclusions: profound divergences were observed between ApoE genotypes at the cerebrovascular interface. Further investigations are needed to determine whether these ApoE-induced BBB anomalies contribute to the development of AD.

2. IMPACT DU STRESS NEONATAL SUR LE CHEMOREFLEXE LARYNGE CHEZ LE RATON

Cécile Baldy, Richard Kinkead. CHU de Québec, Hôpital Saint-François d'Assise.

Le chémoréflexe laryngé (CRL) est un ensemble de réponses physiologiques visant à prévenir l'aspiration de corps étrangers vers les voies aériennes inférieures et les poumons. Chez le nourrisson le CRL se caractérise par une apnée ainsi qu'une désaturation et une bradycardie. La séparation maternelle néonatale étant connue pour avoir un impact sur la régulation respiratoire surtout chez les rats mâles, nous avons décidé d'étudier l'impact de la SMN sur le CRL chez les rats mâles. J'ai anesthésié des rats mâles âgés de 10 à 15 jours, maintenus à 35°C durant toute la durée de l'expérimentation. Ensuite on réalise 3 injections (10µl au niveau du larynx) standardisées espacées de 5 minutes chacune. Les apnées sont mesurées grâce à des électrodes à EMG et la saturation ainsi que le rythme cardiaque sont mesurés grâce à un oxymètre. La durée des apnées provoquée par l'injection montre une tendance à la hausse avec la répétition des injections chez les rats mâles NMS alors qu'elle est constante chez les rats témoins. De plus les conséquences physiologiques de l'apnée sont de plus en plus délétères chez les rats mâles NMS par rapport aux témoins, en effet on observe une augmentation de la désaturation ainsi que de la bradycardie avec le nombre d'injections. Le taux de mortalité au cours du protocole s'avère également supérieur chez les rats mâles NMS (43%) par rapport aux rats mâles contrôles (17%). La SMN a un fort impact sur le LCR car elle augmente le risque de mortalité chez les mâles et la gravité des conséquences du LCR augmente avec le nombre de stimulations.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

3. ERYTHROPOIETINE COMME PROTECTEUR CONTRE L'ASPHYXIE POSTNATALE CHEZ LA SOURIS

BALLOT ORLANE, Joseph Vincent, Soliz Jorge. Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital Saint-François d'Assise / Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec.

Chez les nouveau-nés les situations hypoxie ou d'anoxie entraînent une dépression respiratoire. L'érythropoïétine (Epo) est un stimulant respiratoire qui agit au niveau du système nerveux central (SNC) pour atténuer la dépression respiratoire en hypoxie chez l'adulte et le nouveau-né. Mais nous ignorons si la présence d'Epo endogène dans le SNC agit comme un stimulant respiratoire chez le nouveau-né. Des souris âgées de 9 jours ont reçu une injection intracysternale de liquide cérébrospinal artificiel, d'Epo, ou de son antagoniste endogène (sEpoR). 24h après cette injection, nous enregistrons la fréquence respiratoire, le volume courant, le débit ventilatoire (fréquence x volume), la consommation d'O₂ et la production de CO₂ par pléthysmographie. Après une période en normoxie les animaux sont soumis à 5 cycles d'anoxies successives (100% N₂ - 1 minute - 5 minutes entre chaque cycle). Les paramètres respiratoires et métaboliques sont mesurés avant et après ces anoxies, nous analysons le % de variation de ces paramètres. L'asphyxie répétée induit une faible dépression respiratoire (-12%), une diminution du volume courant (-21%), une chute de la production de CO₂ (-30%). L'Epo atténue légèrement la dépression respiratoire induite par les asphyxies répétées, et produit une augmentation du volume courant (+10%). En revanche, l'injection du sEpoR aggrave la dépression respiratoire (-46%), la chute du volume courant (-50%) et de la production de CO₂ (-43%). Les autres paramètres (fréquence respiratoire, consommation d'oxygène) ne sont pas affectés. L'Epo endogène est un important stimulant respiratoire chez le nouveau-né qui permet d'atténuer la dépression respiratoire lors d'anoxies répétées.

4. HIGH YIELD EXTRACTION AND LONG TERM CULTURE OF PURIFIED MOTOR NEURONS, ASTROCYTES AND MICROGLIA FROM EMBRYO AND ADULT MOUSE SPINAL CORD

MARIE-JOSEE BEAUDET, Qirui Yang, Sébastien Cadeau, Mathieu Blais, Sabrina Bellenfant, François Gros-Louis, François Berthod. Centre LOEX de l'Université Laval, Centre de recherche du CHU de Québec, and Département de Chirurgie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec (Québec), Canada.

We present here a protocol designed to obtain mature functional astrocytes, microglia and large and small motor neurons from embryo or adult (≥ 5 month old) individual spinal cords of wild type or transgenic mice. This protocol allows obtaining from individual spinal cords of wild type and transgenic mouse embryo high yield ($\geq 10^6$) of purified ($>90\%$) motor neurons and from mouse adult SOD1G93A or SOD1G37R high yield ($\geq 3 \times 10^5$) of purified ($>90\%$) motor neurons. This method is based on mild digestion of tissue followed by gradient density separation of motor neurons from total cells. From one single spinal cord, this optimized approach allows the purification of all mature glial cells, which can be cultivated and passaged for at least 2 months, and of small and large motor neurons. The whole procedure, from extraction to seeding of cells from 10 individual spinal cords took no more than 7 h. We showed here that those cells were functional and expressed characteristics of adult cells. Adult astrocytes have stellar shapes, formed end-feet with endothelial capillaries and make close contact with motor neurons in our 3D culture model. Adult microglia showed both amoeboid and ramified phenotypes and expressed typical specific markers such as IBA1, CD11b, CX3CR1 and TNF alpha. Small motor neurons were characterized by typical specific markers such as TUJ1, CHAT and ISLET1, by their interaction with astrocytes and by their organization into extended neurites in poor culture conditions. Large adult motor neurons and embryonic motor neurons acquired maturity over time in culture showing specific markers such as TUJ1, CHAT, ISLET1, HLXB9 and NFM and axonal extension. In addition, some modifications of lipofectamine transfection protocols enabled embryonic motor neurons to be transfected without affecting their viability. Purification of motor neurons and glial cells from individual adult or embryonic transgenic mice will allow isolation of cells at different stages of the disease, facilitating its study.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

5. PATROLLING MONOCYTES AND CX3CR1-DEPENDENT FUNCTIONS PROVIDE NEUROPROTECTION DURING EXCITOTOXICITY

MARC-ANDRÉ BELLAVANCE et Serge Rivest, Centre de recherche du CHU de Québec, Département de médecine moléculaire, Université Laval.

OBJECTIVES: Excitotoxicity underlies neuronal death in many neuropathological disorders, such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis and stroke. In murine models of these diseases, disruption of Cx3cr1 signaling has thus far generated data either in favor or against a neuroprotective role of this crucial regulator of microglia and monocyte functions. Moreover, whether monocytes physiologically infiltrate the brain upon neuronal death is still elusive. We therefore sought to address the role of Cx3cr1 signaling in excitotoxicity and also delineate the respective role of microglia and monocytes in neuroprotection in this context. **METHODS:** Excitotoxic neuronal death was triggered in WT, Cx3cr1^{-/-} and chimeric mice by an intracerebral injection of kainate, a conformational analog of glutamate. Following the stereotaxic surgery, recovery, neurological and motor functions were monitored up to 14 days with various behavior tests. The blood levels of monocytes, granulocytes and B cells were determined by flow cytometry 24 h after the surgery. Finally, kinetics of neuronal death, glial activation, chemokine expression, monocyte recruitment and differentiation were analyzed by immunohistochemistry, in situ hybridization and live intravital 2-photon microscopy. **RESULTS:** Tracing studies provided direct evidence that monocytes physiologically engraft the brain following a sterile excitotoxic insult, accumulate selectively in the vicinity of brain lesions and give rise to macrophages that reside only temporarily in the brain (i.e. until recovery). Cx3cr1 deletion significantly exacerbated neuronal death, behavioral deficits and activation of microglia cells following sterile excitotoxicity. Cx3cr1 disruption also markedly altered the blood levels of patrolling monocytes 24 h after kainate administration. The specific elimination of patrolling monocytes using chimeric mice provided direct evidence that these circulating monocytes are essential for neuroprotection. **CONCLUSION:** These findings suggest that monocytes are transiently recruited to the brain following excitotoxicity, support a beneficial role of Cx3cr1 signaling in neuroprotection and unravel a pivotal function of patrolling monocytes in neuronal survival.

6. A RELIABLE ALGORITHM FOR IDENTIFYING MODIFIER GENES AND THE MUTANTS WHO CARRY THEM IN FAMILY-BASED STUDIES OF COMPLEX DISORDERS

PASCAL BELLEAU¹, Stéphane Dubois¹, Rose Arseneault¹, Eric Shink¹, Jean-Louis Anctil², Gilles Côté², Marcel Amyot⁴, Michael A. Walter³, Réseau Glaucome Québec & Vincent Raymond^{1,2}. 1 CHUL Research Centre; 2 Dept. of Ophthalmology, Université Laval; 3 Dept. of Genetics, University of Alberta; 4 Dept. of Ophthalmology, Université de Montréal.

OBJECTIF: Our goal is to characterize gene-gene interactions implicated in open-angle glaucoma, a genetically complex disorder of the eye. **MÉTHODES:** Using a pedigree-based genome-wide linkage strategy and 154 heterozygotes for the autosomal dominant glaucoma myocilin K423E mutation, we recently mapped at 20p13, a modifier locus for variability of ages-at-onset (AAO). To characterize this modifier, we designed a pedigree-based algorithm that optimizes the identification of reliable double-mutants for genome-targeted sequencing. **RÉSULTATS:** Our three-stage algorithm exploits a dataset obtained after genotyping 184 pedigree members with microsatellite and SNP markers covering the locus. The 1st stage is the identification of alleles associated with the modifier. The 2nd stage is the identification of double-mutants which simultaneously carry MYOC^{K423E} and 1 marker allele associated with extreme values for AAO within the distribution of all AAO. The 3rd stage is haplotypes building starting with the alleles defined in 2. More formally, we first define Φ as the kinship coefficient ($\Phi(X,Y) \geq 0.0625$ meaning that X and Y are people closer or equal to first degree cousins). Second, let D be a double-mutant carrying MYOC^{K423E} and the allele A under study. The neighborhood of D is then defined as X, the set of MYOC carriers not carrying A where $\Phi(D,X) \geq 0.0625$. We compute for each MYOC^{K423E}+A double-mutant the difference between this double-mutant AAO and the median of the AAO of his/her neighborhood. For all double-mutants, we then evaluate the median of the preceding difference and call this median I. We next compare I with the value I_p (p: permutation). The alleles for which the proportion of $I_p > I$ is max. or min. are selected. We only keep for sequencing MYOC^{K423E} heterozygotes which carry the selected alleles and are at the extremes of the distribution of the AAO. **CONCLUSION:** In conclusion, we designed a reliable pedigree-based algorithm that selects those double-mutants that participate in gene-gene interactions.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

7. AMÉLIORATION DES SYMPTÔMES DE LA MALADIE D'HUNTINGTON PAR LA SUREXPRESSION DE PRÉ-ENKÉPHALINE STRIATALE CHEZ UN MODÈLE DE SOURIS TRANSGÉNIQUE

BISSONNETTE STEPHANIE, Vaillancourt Mylène, Hébert Sébastien, Drolet Guy, Samadi Pershia. Centre de recherche du CHU de Québec, Axe Neurosciences du CHUL, Département de Psychiatrie et Neurosciences, Faculté Médecine, Université Laval.

La maladie d'Huntington (MH) est un trouble héréditaire neurodégénératif caractérisé par des symptômes moteurs, cognitifs, et la perte de poids. Il a été démontré que dans la MH, la diminution de l'expression d'ARNm de pré-énképhaline (pENK) pourrait être un signe précoce du dysfonctionnement neuronal causée par la protéine huntingtin mutée. En effet, les neurones striataux contenant pENK sont plus vulnérables dans la MH et leur perte a été observée même au stade présymptomatique. Cependant, le rôle précis de pENK striatale dans la MH n'est pas connu. OBJECTIF: 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 la souris transgéniques de la MH (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 montrent, pour la première fois, que chez le modèle de souris R6/2 l'augmentation de la transmission des opioïdes striatales pourrait avoir des effets bénéfiques sur les symptômes comportementaux incluant: 1) le retard dans la diminution de la force musculaire; b) la réduction du mouvement anormal; c) l'amélioration de l'activité motrice rapide; d) la réduction des comportements anxioytiques, e) l'amélioration de la mémoire à court terme et la capacité de reconnaissance. De plus, à l'âge de 10 semaines, la surexpression striatale de pENK avait un effet bénéfique marginal sur le nombre de neurones du striatum. CONCLUSION: Nous suggérons que dans un stade précoce de la MH, l'énképhaline striatale pourrait jouer un rôle dans l'atténuation des symptômes moteurs et cognitifs de cette maladie. Les résultats de cette étude, pourraient ouvrir de nouveaux horizons pour le développement éventuel de nouvelles stratégies thérapeutiques et le gain dans la qualité de vie des patients.

8. LA NEUROCALCINE DELTA EST-ELLE LOCALISÉE DANS LES RAFTS DES CELLULES NERVEUSES DE LA RÉTINE ?

BOISSELIER ELODIE, Hoareau Emmanuelle, Desbat Bernard, Salesse Christian. CUO-Recherche, Axe médecine régénératrice, Centre de recherche du CHU de Québec.

OBJECTIF: La neurocalcine delta (NCd) fait partie de la famille des neuroprotéines sensibles au calcium (NCS). Il a été démontré que la concentration en NCd est différente dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans la rétine, la NCd est exprimée dans les cellules ganglionnaires et amacriens. La capacité de cette protéine à lier le calcium mène à un changement de conformation et à l'extrusion de son groupement myristoyl. Ce mécanisme semble impliqué dans sa liaison membranaire et joue un rôle dans la fonction de plusieurs NCS. Cependant la fonction de la NCd et les paramètres responsables de cette liaison membranaire n'ont pas encore identifiés. Cette étude avait donc pour objectif de déterminer les paramètres responsables de la liaison membranaire de la NCd pour mieux comprendre le mécanisme d'action de ce membre de la famille des NCS. METHODES: Le modèle membranaire des monocouches de Langmuir a été utilisé pour déterminer les paramètres de liaison membranaire de la NCd lorsqu'elle est injectée dans la sous-phase de monocouches de phospholipides représentatifs des membranes des cellules nerveuses de la rétine, en présence et en absence de calcium. La spectroscopie infrarouge et la microscopie de fluorescence ont permis de confirmer les tendances observées. RESULTATS: La NCd a été clonée et les formes myristoylée et non-myristoylée ont été surexprimées et purifiées. Les résultats montrent une plus grande affinité de la NCd myristoylée pour les phospholipides saturés du type phosphoéthanolamine dont l'état physique est apparenté à celui de microdomaines tels que les rafts. La NCd non-myristoylée interagit de manière homogène quelque soit le phospholipide, ce qui démontre l'importance du groupement myristoyl dans la liaison membranaire de la NCd. CONCLUSION: Les propriétés des phospholipides, à savoir leur composition et leur état physique, influencent différemment la liaison membranaire de la NCd selon si elle est myristoylée ou non. Certaines neuropathologies, telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, mènent à une altération de la composition lipidique dans les rafts, ce qui pourrait entraîner un dysfonctionnement de la NCd et des autres protéines liées à ces microdomaines.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

9. A SPINAL ANALOGUE OF MEMORY RECONSOLIDATION ENABLES THE REVERSAL OF HYPERALGESIA

ROBERT P. BONIN and Yves De Koninck. Unité de neurosciences cellulaires et moléculaire, Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Québec (RPB, YDK); Department of Psychiatry and Neuroscience, Université Laval (YDK).

The development of persistent pain through the sensitization of pain relays in the spinal dorsal horn shares many mechanistic and phenotypic parallels to memory formation. Memory reconsolidation, in which memories are rendered labile and susceptible to erasure after reactivation, may thus be of particular relevance to the treatment of persistent pain; yet, it is unknown if the reactivation of sensitized pain pathways could initiate a process similar to memory recall and reconsolidation. We discover that both acute and long-lasting mechanical hyperalgesia can be reversed after reactivation of the sensitized pain pathway and the concomitant inhibition of spinal protein synthesis by anisomycin. The antagonism of spinal NK1 receptors prevented this phenomenon, suggesting the activation of spinal dorsal horn neurons is necessary to render hyperalgesia labile. LTP in the superficial dorsal horn was similarly reversed by reapplying the stimulus in the presence of anisomycin. These findings demonstrate that sensitized pain pathways can be rendered labile and erased after reactivation in a process analogous to memory reconsolidation.

10. DEVELOPMENT OF AN EPIDURAL OPTIC FIBER FOR THE OPTOGENETIC STUDY OF SPINAL SENSORY PROCESSING

ROBERT P. BONIN, Mireille Desrochers-Couture and Yves De Koninck. Unité de neurosciences cellulaires et moléculaire, Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Québec (RPB, YDK); Department of Psychology, Université Laval (MDC); Department of Psychiatry and Neuroscience, Université Laval (YDK).

Optogenetic tools enable the use of light to sense and control neuronal activity with remarkable temporal and cellular precision. This technology has been extensively used to study a wide variety of neuronal processes in the brain. Yet, the difficulty in delivering light to the spinal cord of awake, behaving animals has severely hampered the use of optogenetics to study neuronal processes within the spinal cord. To address this problem we have developed an epidural optic fiber that allows the delivery of light to the spinal cord dorsal horn and dorsal roots. The epidural optic fiber was implanted in adult mice that selectively expressed the light-activated inhibitory protein ArchT in Nav1.8-expressing (SNS+) nociceptive afferents (SNS-ArchT) and in wildtype C57BL/6 mice. The fiber terminated in the lumbar region of the spinal cord to target afferents from the hind paws. The spinal delivery of amber light (592 nm) inhibited acute thermal nociception in SNS-ArchT mice, but did not change the withdrawal threshold of C57BL/6 mice. When implanted in mice that selectively express the excitatory opsin channelrhodopsin-2 (ChR2) in SNS+ afferents (SNS-ChR2), the delivery of blue light (488 nm) to the lumbar spinal region produced nocifensive behaviour. The SNS-ChR2 mice further developed mechanical allodynia following stimulation with a low frequency (2 Hz) stimulation protocol similar to that used to induce LTP in the spinal cord dorsal horn in vitro. These results demonstrate the first use of optogenetic technology to selectively activate or inhibit sensory afferents at the level of the spinal cord in behaving animals. The epidural optic fiber also enables the use of identical stimulation paradigms in vitro and in vivo, allowing the study of plasticity in normal and pathological sensory processing with unprecedented symmetry across preparations.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

11. DEVELOPPEMENT D'UNE BATTERIE DE REPETITION DE PHRASES

JOSIANE BOURGEOIS-MARCOTTE, Maximiliano Agustin Wilson, Laura Monetta. Université Laval, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

Lors de l'évaluation de la production orale du langage chez les patients aphasiques, il est important d'évaluer la capacité de répétition. En effet, une des caractéristiques principales des patients présentant une aphasie progressive primaire de type logopénique est leur impossibilité à répéter des phrases. Cependant, il est difficile de nos jours d'évaluer cette habileté chez les patients franco-québécois en raison de l'absence d'outils d'évaluation clinique validés et normalisés. Parmi les tests disponibles au Québec, le Protocole Montréal-Toulouse d'Examen Linguistique de l'Aphasie (MT-86) normé pour la population québécoise (Béland, R. et Roch Lecours, A. 1990) est couramment utilisé. Il contient un sous-test de répétition, incluant vingt-cinq mots, cinq non-mots ainsi que trois phrases. Aucun autre test n'évalue de façon plus complète l'habileté à répéter des phrases. Les orthophonistes franco-québécoises ne sont donc pas suffisamment outillées pour évaluer cette habileté chez les patients aphasiques. L'objectif principal de ce projet de recherche est le développement d'un test d'évaluation de la capacité à répéter des phrases en franco-québécois, en tenant compte des paramètres psycholinguistiques pouvant influencer la performance des patients. Un test comprenant vingt-quatre phrases a été développé. Les phrases sont manipulées selon la longueur, le type de phrase, la voix, et le caractère comparatif ou non de la phrase. La validité convergente a été vérifiée en administrant à trente-trois participants le TEFREP et le sous-test de répétition de phrases du MT-86. La fidélité par test re-test, par accord inter-juges et par consistance interne sont très bonnes. L'outil sera aussi normalisé auprès de 80 participants franco-québécois, en tenant compte de leur âge et de leur niveau de scolarité (normes préliminaires auprès de 70 participants, novembre 2013). Ce projet permet d'offrir aux orthophonistes franco-québécois un outil standardisé, validé et normé afin d'évaluer les habiletés de répétition de phrases des patients et ainsi faciliter le diagnostic différentiel des tableaux aphasiques.

12. LES RECEPTEURS DES ŒSTROGENES ERA, ERB ET GPER1 : ROLE ET INTERACTION DANS LA NEUROPROTECTION CHEZ LA SOURIS MPTP

MELANIE BOURQUE^{1,2}, Marc Morissette¹, Mélissa Côté^{1,3}, Denis Soulet^{1,3}, Thérèse Di Paolo^{1,2}. ¹Axe Neurosciences, Centre de Recherche du CHU de Québec, Québec. ²Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec. ³Département de psychiatrie et de neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval, Québec

Des évidences cliniques suggèrent une association entre les thérapies hormonales et une diminution du risque de maladie de Parkinson chez l'humain. Quoique les œstrogènes soient neuroprotecteurs, leurs actions périphériques limitent actuellement leur utilisation pour le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives, d'où l'importance de trouver des stratégies alternatives. Les agonistes qui ciblent le GPER1, un nouveau récepteur membranaire des œstrogènes, sont des composés prometteurs puisqu'ils ont peu d'effet au niveau des organes reproducteurs. Nous avons comparé l'effet de l'agoniste spécifique du GPER1, le G1, à celui du 17β-estradiol chez la souris traitée avec le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), pour modeler la maladie de Parkinson. Nous avons investigué une collaboration potentielle entre les récepteurs des œstrogènes (ER) α/β et le GPER1 en utilisant une approche pharmacologique. Les mesures des concentrations de dopamine ainsi que la liaison spécifique aux transporteurs de la dopamine montrent que le G1 est aussi puissant que l'estradiol à protéger les terminaisons et les corps cellulaires dopaminergiques. L'antagoniste du GPER1, le G15, bloque complètement l'effet de l'estradiol au striatum et partiellement à la substance noire. L'effet protecteur de l'agoniste du ERα est aboli en présence de l'antagoniste du GPER1, indiquant une collaboration entre ces deux récepteurs. La protection induite par l'agoniste du GPER1 n'est pas perdue en présence de l'antagoniste des ERs, montrant que l'effet protecteur du GPER se fait indépendamment des ERs. Nos résultats présentent un nouveau mécanisme d'action de l'estradiol. Étant un récepteur non-féminisant avec des propriétés neuroprotectrices, le GPER1 est une stratégie alternative intéressante à l'utilisation des œstrogènes.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

13. LA SUREXPRESSON D'ERYTHROPOIETINE CEREBRALE PERMET UNE MEILLEURE RESISTANCE NEONATALE A L'HYPOXIE CHEZ LA SOURIS

CARAVAGNA CELINE, Soliz Jorge. Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital Saint-François d'Assise, Université Laval, Québec.

OBJECTIF: Les actions de l'érythropoïétine (Epo) ne se limitent pas à la stimulation de la production de globules rouges. L'Epo produite dans le cerveau joue également un rôle dans la protection et la réparation des neurones, tout en ayant des effets bénéfiques sur la commande respiratoire chez l'adulte. Puisque les nouveau-nés prématurés souffrent souvent de troubles respiratoires, il est important de savoir si ces effets de l'Epo sur la respiration adulte peuvent contribuer au développement de nouveaux traitements des nouveau-nés prématurés. J'ai émis l'hypothèse selon laquelle l'Epo cérébrale stimule la respiration chez le nouveau-né, alors que le cerveau (surtout celui des nouveau-nés prématurés) est très sensible au manque d'oxygène. **METHODES:** A l'aide de souris transgéniques surexprimant l'Epo dans le système nerveux central, le signal respiratoire émis par le tronc cérébral (contenant le générateur du rythme respiratoire) est enregistré in vitro le jour de la naissance (P0) et au 3^e jour post-natal (P3) via l'activité électrique de la 4^e racine ventrale, qui contient les nerfs innervant le diaphragme. **RESULTATS:** A P0 comme à P3, la diminution de fréquence respiratoire normalement induite par l'hypoxie est supprimée chez les préparations provenant de souris transgéniques, montrant une meilleure résistance au stress hypoxique conférée par l'Epo. L'amplitude du signal respiratoire est aussi modifiée par la surexpression d'Epo, de manière différente selon l'âge, et uniquement chez les femelles. J'ai également démontré que l'effet inhibiteur du système pontique sur la respiration n'est pas modifié par la surexpression d'Epo, montrant que ce n'est via ce système que l'Epo influence le contrôle de la ventilation. **CONCLUSION:** Mes résultats montrent que, chez la souris nouveau-née, la surexpression d'Epo dans le cerveau améliore l'activité respiratoire lors de manque d'oxygène, et ce différemment en fonction du sexe et de l'âge. Ces données aideront les cliniciens, particulièrement dans les pays de l'Amérique du Nord où environ 10% des naissances sont prématurées, à mieux comprendre l'impact et les avantages de l'Epo dans le traitement des troubles respiratoires néonataux, surtout ceux dus à la prématurité.

14. TRANSCRIPTION FACTORS LMX1A AND LMX1B REGULATE AXON TARGETING OF MIDBRAIN DOPAMINE NEURONS

CHABRAT AUDREY^{1,2}, Metzakopian Emmanouil³, Ang Siew-Lan³, Pasterkamp Jeroen⁴, Lévesque Martin^{1,2}. 1 Université Laval, Québec, Canada, 2 Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, 3 National Institute for Medical Research, London, UK, 4 Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Netherlands.

OBJECTIVE: Degeneration of midbrain dopaminergic neurons (mDA) is the principal cause of Parkinson's disease. Graft of dopaminergic neurons newly generated from stem cells represents a promising therapeutic avenue. However, a major factor limiting success in transplantation studies is the inappropriate re-innervation of the grafted neurons. It is thus primordial to identify factors regulating axon projection and connectivity of mDA neurons. We recently discovered that transcription factors Lmx1a and Lmx1b were essential for mDA progenitor specification, proliferation and differentiation. **METHODS:** In order to investigate the role of Lmx1a and Lmx1b in postmitotic mDA neurons, we performed detailed examination of midbrain dopaminergic system using Lmx1a and Lmx1b conditional mutant mice. Analysis of dopaminergic axon projections of Lmx1a/b double conditional mutant mice reveals a striking axon guidance defect and confirms the essential role of Lmx1a/b in the establishment of dopaminergic circuit formation. Our gene expression profiling experiments comparing these mutants to control animals also led to identify PlexinC1 as Lmx1a/b target gene. Among the different families of axon guidance molecules, semaphorin family constitute one of the major cues for axon guidance. Semaphorins bind plexins either directly or bind plexin and neuropilin as a co-receptor complex. It has been demonstrated in vitro that Sema7a binds directly PlexinC1. However, the functional significance of Sema7a on PlexinC1 expressed by mDA neurons remains unknown. To study the role of Sema7a-PlexinC1 in mDA neurons development, in vitro examination of dopaminergic growth cones to Sema7a was performed. **RESULTS:** Our results indicate that Sema7a and PlexinC1 regulate mDA axon development and these effects are mediated by Src kinases. **CONCLUSION:** Altogether, these data shed a new light on mechanisms that regulate dopamine neuron connectivity and should help in the effort to understand the molecular factors contributing to the efficiency of cell replacement therapies in Parkinson's disease.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

15. RÔLE NEUROPROTECTEUR ET IMMUNOMODULATEUR DU RÉCEPTEUR ESTROGÉNIQUE GPER1 DANS UN MODÈLE DE SOURIS PARKINSONNIENNE

CÔTÉ, MÉLISSA; Bourque, Mélanie; Morissette, Marc; Di Paolo, Thérèse; Soulet, Denis. Centre de recherche du CHU de Québec-Faculté de pharmacie-Faculté de médecine, Département de psychiatrie et neurosciences, Université Laval.

La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par des dysfonctions motrices souvent précédées par d'autres symptômes, dont des altérations gastro-intestinales associées à la dégénérescence des neurones dopaminergiques (DA) de l'intestin. Au niveau du plexus myentérique (PM), plusieurs évidences supportent le rôle de la réponse inflammatoire dans la dégénérescence neuronale dans le modèle de souris parkinsoniennes induit par injection de MPTP. Diverses études ont démontré l'effet immunomodulateur de l'estradiol (E2), hormone connue aussi pour son rôle neuroprotecteur dans ce modèle de souris. Les effets de l'E2 peuvent être médiés par les récepteurs estrogéniques ER α , ER β et GPER1. **OBJECTIF ET MÉTHODES** : Afin d'étudier l'effet neuroprotecteur de l'activation du récepteur GPER1 dans le PM dans un modèle de MP, des souris mâles ont reçu du MPTP combiné avec des prétraitements d'E2, avec l'agoniste du GPER1 G1 ou avec son antagoniste G15. **RÉSULTATS** : Le MPTP induisait une altération des neurones exprimant la tyrosine hydroxylase accompagnée d'une augmentation de 50 % de la densité de macrophages dans le PM. Les souris MPTP ayant reçu un traitement E2, G1 ou E2+G15 ne montraient pas de neurodégénérescence dans le PM. Le traitement G1+G15 n'avait aucun effet neuroprotecteur contre les injections de MPTP. En présence de E2 ou de G1, la réponse immunitaire était abolie. **CONCLUSION** : Ces résultats suggèrent que le GPER1 est impliqué dans la protection des neurones DA du PM et dans la réponse inflammatoire.

16. OLIGOMÉRISATION DES RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G : ÉTUDE PAR FRET EN TEMPS RÉSOLU À L'AIDE DE LIGANDS FLUORESCENTS

COTTET MARTIN, Albizu Laura, Faklaris Orestis, Falco Amandine, Pin Jean-Philippe, Durroux Thierry. Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier (France).

OBJECTIF : Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont impliqués dans de nombreux mécanismes physiologiques et constituent donc une cible de choix pour les molécules thérapeutiques. Cependant la question de leur oligomérisation, l'assemblage de plusieurs récepteurs pour former un complexe de signalisation, n'a toujours pas été tranchée, dû au manque de données probantes sur ces récepteurs dans leur contexte natif. Nous proposons ici une stratégie pour permettre l'étude de ces complexes dans des tissus natifs. **MÉTHODES** : Nous utilisons des ligands fluorescents pour marquer les récepteurs membranaires. Les fluorophores sont compatibles avec le FRET (transfert d'énergie de résonance de fluorescence) en temps résolu avec l'utilisation du Lumi4-Tb (cryptate de terbium) comme fluorophore donneur. Le FRET résulte de la liaison d'au moins deux ligands fluorescents sur un oligomère. Développée pour des lecteurs de plaques multi-puits, nous avons ensuite adapté cette stratégie à la microscopie de fluorescence. **RÉSULTATS** : L'incubation de ligands fluorescents sur des cellules exprimant des récepteurs de la famille vasopressine conduit à un signal de FRET. Les phénomènes de coopérativité et la stabilité du signal résultent de l'oligomérisation des récepteurs. Ces mêmes résultats ont pu être reproduits pour la glande mammaire de rate lactante, indiquant l'existence d'oligomères du récepteur de l'ocytocine. La microscopie conserve les avantages du FRET en temps résolu : les sélectivités spectrale et temporelle permettant la mesure simple et rapide de signaux de FRET. Nous pouvons utiliser comme accepteurs des fluorophores verts (type fluorescéine), rouge (type cy5.5) ou des quantum dots, et distinguer clairement l'oligomérisation de récepteurs. **CONCLUSION** : Ces résultats valident l'utilisation de ligands fluorescents compatibles avec le FRET en temps résolu pour l'étude d'oligomères de RCPG dans leur contexte physiologique. Ce sont les premiers résultats montrant l'existence à l'échelle moléculaire d'oligomères de RCPG dans des tissus natifs. Le développement d'un microscope compatible avec cette approche permettra à terme de poursuivre l'étude de ces complexes dans différents tissus.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

17. LA STIMULATION MEDULLAIRE PAR CONTROLE MULTIPLE ET INDEPENDANT DU COURANT DANS LA DOULEUR CHRONIQUE : UNE ETUDE DE COHORTE

SYLVINE COTTIN, Léo Cantin, Nevair Gallani, Michel Prud'Homme. Centre de recherche du CHU de Québec, Département des sciences neurologiques.

Objectif – La stimulation médullaire est reconnue efficace pour le traitement de la douleur chronique neuropathique et divers appareils sont disponibles pour assurer la délivrance du courant électrique au niveau de la moelle épinière. Voltage constant sur chaque contact, courant constant ou sources de courant multiples et indépendantes, les bénéfices d'un système par rapport à l'autre n'ont pas été clairement établis. Nous présentons ici une étude de cohorte sur 37 patients implantés avec un dispositif de contrôle multiple et indépendant du courant pour la douleur neuropathique, après 3 ans de suivi. Matériel and Méthode – Les données de base des 37 patients implantés par ce dispositif ont été extraites et comparées au suivi à 3 ans. Les résultats mesurés concernent le soulagement de la douleur, la qualité de vie et la qualité du sommeil. Le nombre de visites post-opératoires ainsi que le nombre d'ajustement de la stimulation ont également été collectés. Résultats – Le taux de succès de la stimulation médullaire en phase d'essai est de 86,1% (31 patients). La douleur moyenne a diminué de 6,9 à 5 sur une échelle de 10 avec une zone de couverture moyenne de près de 78%. La qualité de vie a été améliorée de façon significative dans 7 des 8 domaines explorés par le questionnaire et 39% des patients ont été soulagés de leur trouble du sommeil. La durée du sommeil a augmenté et les participants ont rapporté moins d'éveils nocturnes. Enfin, 85% accepteraient à nouveau cette thérapie pour les mêmes résultats. Trois exérèses ont été effectuées, deux batteries ont dû être repositionnées et une fracture d'électrode a été rapportée. Conclusion – Pour les patients chez lesquels les traitements conventionnels ont échoué, la stimulation médullaire par courant multiple et indépendant a permis de réduire le niveau de douleur après 3 ans de stimulation. La plupart des domaines de qualité de vie se sont vus également améliorés par ce dispositif. Les patients ont rapportés de manière notable une amélioration de la qualité de leur sommeil. Peu d'effets adverses ont été notés et aucune migration d'électrode n'a été rapportée. De plus, le système de programmation s'est montré efficace puisqu'il a requis peu d'ajustements (moyenne de 0,6/an).

18. INFLUENCE DE STIMULATIONS OPTOGÉNÉTIQUES PENDANT LE SOMMEIL SUR LA MÉMOIRE CHEZ LES SOURIS

DE FRANÇA BIBIANA, Chauvette Sylvain, Timofeev Igor. CRIUSMQ.

OBJECTIVES: Sleep and long-term plasticity are both associated with memory consolidation. We recently showed that slow-wave sleep induces long-term potentiation. In particular, we showed that slow waves were crucial for this long-term potentiation. It was recently shown that low-frequency blue light stimulation in channelrhodopsin-expressing mice induced propagating slow waves. The object recognition test in mice is a well accepted test for memory in rodents. We then hypothesized that increasing the number of slow waves during the normal sleep time of mice would improve the memory retention of those mice in the object recognition test. METHODS: To test this hypothesis, we used B6Cg-Tg(Thy1-COP4/EYFP)18Gfng/J mice, which express channelrhodopsin 2 channels in the vast majority of cortical neurons. These mice were chronically implanted with a fiber-optic microcannula and an LFP electrode, both located in the frontal cortex. After a post-surgery recovery period, mice were continuously recorded and had to perform an object-recognition test in the last hour of the dark (normal wake) cycle. We used rhythmic blue light stimulations of the frontal cortex at a frequency mimicking slow-wave sleep (0.8 Hz) to induce slow waves in this cortical area (Stim group) during the first 4 hours of the light (normal sleep) cycle and another group of mice (Sham group) had the same surgery but did not receive stimulation. RESULTS: Short blue light stimuli induced excitation-inhibition-rebound excitation responses, while long stimuli induced excitatory responses. Mice from both groups spent much more time exploring the novel object than the old one. However, mice from the stim group (long-stim) also spent much less time exploring the old object, suggesting that they remembered more the old object than the sham group of mice. Analysis also revealed an increased in the delta power of stimulated mice. CONCLUSIONS: These experiments showed that increasing slow-wave activity improved the memory of these mice compared to the sham group. Few more experiments will be needed to confirm the statistical difference between the two groups and further experiments are planned to specifically test the induction of long-term plasticity in the frontal cortical network of double transgenic mice (channelrhodopsin and halorhodopsin).

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

19. EFFECT OF ANESTHESIA AND SURGERY ON TAU PATHOLOGY

MAYA DICKLER, Françoise Morin, Franck Petry, Emmanuel Planel. Université Laval, Faculté de Médecine, Département de Neurosciences et Psychiatrie, Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUL), Axe Neurosciences.

Alzheimer's disease (AD) is the leading form of dementia. The neuropathological hallmarks of AD include senile plaques of β -amyloid (A β) peptides and neurofibrillary tangles (NFT) resulting from hyperphosphorylated tau protein. The large majority of cases (~99%) of AD is late onset and sporadic in origin. The causes of AD are considered multifactorial, with external factors interacting with biological or genetic susceptibilities to accelerate the manifestation of the disease. Age is a risk factor not only for AD but also for needing surgery. There seems to be an interaction between anesthesia, surgery and AD. Cognitive disorders such as post-operative cognitive dysfunction (POCD), confusion, and delirium, are common following anesthesia administered during surgery in the elderly. Interestingly, it has been suggested that the pathological mechanism(s) underlying POCD mimic AD. Our previous results have already showed that different types of anesthetics have an effect on the level of phosphorylation of tau either directly or indirectly by inducing hypothermia. Here we aim to isolate surgery's effect on tau pathology and try to identify whether the mechanism underlying this plausible effect is inflammation. We have collected data in young and old wild type mice as well as young hTau mice, a mutant model of AD knockout for endogenous tau and overexpressing a human form of tau. The mice were separated in two groups, one undergoing simple anesthesia and the other anesthesia and a minor abdominal surgery. While, overall our preliminary results are inconclusive on the isolated effect of surgery per se, we expect to see in a group of old hTau mice undergoing surgery, enhanced tau phosphorylation as well as an augmentation of brain inflammatory markers. While there has been clinical interest on the consequences of surgery and anesthesia on cognitive decline, their biochemical consequences on AD neuropathogenic pathways have only begun to be studied very recently. Overall, more studies have to take place in order to further understand the cognitive consequences that could have a simple surgery in an elderly patient on the long term as well if there's a risk for developing AD.

20. DÉVELOPPEMENT D'UNE TÂCHE DE JUGEMENT DE SYNONYMIE POUR L'ÉVALUATION DU RÔLE DE L'IMAGEABILITÉ DANS L'EFFET DE CLASSE GRAMMATICALE CHEZ LES PERSONNES APHASIQUES

DUBÉ CATHERINE, Monetta Laura, Wilson Maximiliano A. CRIUSMQ, Département de médecine, Université Laval.

OBJECTIF: L'effet de classe grammaticale (ECG) parfois observé chez les personnes aphasiques (dissociation du traitement des noms vs verbes) a par le passé été attribué par certains à une manifestation déguisée de l'effet d'imageabilité. Selon cette hypothèse, l'ECG serait dû à une atteinte sémantique plutôt que lexicale. Peu d'outils normés en franco-québécois permettent de départager les atteintes sémantiques et lexicales face à cette dissociation, puisque les tâches d'évaluation du système sémantique n'incluent pas de verbes et ne contrôlent pas le degré d'imageabilité des stimuli. Dans cette étude, nous avons investigué le rôle de l'imageabilité dans l'ECG chez des patients aphasiques, en créant une tâche qui inclut des verbes et qui contrôle l'imageabilité. MÉTHODE: 30 patients hispanophones avec aphasie expressive / réceptive, appariés à 30 participants sains ont réalisé une tâche de jugement de synonymie (TJS) sur 60 paires de mots (40 noms; 20 verbes) divisés en quatre groupes: 2 groupes de basse imageabilité (synonymes et non-synonymes) et 2 groupes de haute imageabilité (synonymes et non-synonymes), présentées à l'oral et à l'écrit. RESULTATS: La performance des patients aphasiques a été influencée par l'ECG (noms mieux réussis que verbes) et par l'imageabilité (mots de haute imageabilité mieux réussis que mots de basse imageabilité). Pour les deux groupes, l'ECG s'est maintenu malgré la neutralisation du degré d'imageabilité. Les patients avec aphasie expressive ont globalement mieux performé que les patients avec aphasie réceptive. Dans l'ensemble, les résultats du groupe contrôle ont été supérieurs à ceux des aphasiques et meilleurs pour les mots de haute vs basse imageabilité. CONCLUSION: L'ECG maintenu chez les deux groupes d'aphasiques dans les deux conditions d'imageabilité suggère que les deux effets peuvent agir de façon indépendante. La TJS semble être un outil fiable pour déceler les atteintes sémantiques chez les personnes aphasiques et différencier les aphasies expressive et réceptive. Puisqu'elle n'inclut pas de production, la TJS peut être administrée à des patients souffrant d'aphasie expressive. Sa normalisation en franco-québécois en ferait ainsi un outil très intéressant pour l'évaluation des personnes aphasiques.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

21. AAV-MEDIATED GIGAXONIN EXPRESSION AMELIORATES THE PHENOTYPE OF GIGAXONIN KNOCKOUT MICE OVEREXPRESSING LIGHT AND HEAVY HUMAN NEUROFILAMENTS

AMANDINE DUFLOCQ¹, Rodolphe PERROT¹, Geneviève SOUCY¹, Christine BAREIL¹, Steven GRAY² and Jean-Pierre JULIEN¹. 1 CRCHUQ, Université Laval, Québec, Canada. 2. Gene Therapy Center, University 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 accumulations of intermediate neurofilaments (NF). It 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 properties. 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 mice, we generated a line over-expressing human NF-L and human NF-H in gigaxonin knockout mice (hNF-L x hNF-H x GANKO). Optic and electron microscopy performed on mice of different ages showed that there is an increase in axonal neurodegenerescence, in the axonal caliber and in NF density in hNF-L x hNF-H x GANKO mice compared to GANKO. Then we tried to ameliorate the phenotype in these mice with the help of intrathecal injections of AAV9 mediating gigaxonin expression under a synthetic promoter that drives a low but ubiquitous and long term expression. Few months after AAV9-GAN injection, we observed a decrease of NF proteins expressed in mice injected with AAV9-GAN, compared to mice injected with saline and approaching the level of NF in wild-type controls. Analyses of motor deficits with accelerating rotarod were also made and demonstrated a slight improvement of performance in mice injected with AAV9-GAN.

22. IMPORTANCE DE L'INNERVATION CHOLINERGIQUE DANS LE PALLIDUM INTERNE ET EXTERNE DU PRIMATE : UNE ÉTUDE EN MICROSCOPIE OPTIQUE ET ÉLECTRONIQUE

EID LARA, Parent André, Parent Martin. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Département de psychiatrie et neuroscience, Université Laval.

OBJECTIF : Le globus pallidus, avec ses segments interne (GPi) et externe (GPe), occupe une position stratégique au sein de la microcircuiterie des ganglions de la base. Il reçoit une innervation cholinergique (ACh) dense et hétérogène, principalement en provenance du noyau pédonculopontin (PPN) situé dans le tronc cérébral. L'objectif de cette étude est de caractériser la distribution régionale ainsi que les caractéristiques ultrastructurales de l'innervation ACh du pallidum chez le singe écureuil (*Saimiri sciureus*). **MÉTHODES :** Un anticorps dirigé contre la choline acétyltransférase (ChAT) a permis de visualiser les axones et varicosités ACh au sein du GPi et du GPe. Les varicosités ChAT+ ont été quantifiées en microscopie optique par stéréologie et les caractéristiques ultrastructurales ont été observées en microscopie électronique. **RÉSULTATS :** La densité de l'innervation ACh est significativement plus élevée dans le GPe ($0,47 \times 10^6$ varicosités/mm³) que dans le GPi ($0,26 \times 10^6$), la moitié antérieure de chaque segment étant plus densément innervée que la moitié postérieure. En microscopie électronique, les varicosités ChAT+ du GPi et du GPe sont significativement plus petites que leur contrepartie non marquée. De plus, les varicosités ChAT+ établissent très peu de contacts synaptiques tant dans le GPi (12%) que le GPe (17%), ces derniers étant majoritairement de nature symétrique. Aucun contact axo-axonique n'a été observé. L'analyse de la population neuronale du pallidum a permis de constater que l'ACh innerve plus densément les neurones du GPe (126 varicosités ChAT+/neurone) que ceux du GPi (78 varicosités/neurone). **CONCLUSIONS :** Le PPN, par son innervation ACh, module l'activité électrophysiologique des neurones du pallidum à la fois par transmission synaptique et diffuse. Cette influence semble plus importante dans le GPe où la densité de l'innervation ACh est presque 2 fois plus élevée que dans le GPi. Cette innervation ACh pourrait jouer un rôle capital dans le contrôle moteur et la pathogenèse de maladies neurodégénératives impliquant un mauvais fonctionnement de la microcircuiterie des ganglions de la base.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

23. DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE INTERFACE GRAPHIQUE POUR LA CORRECTION INTERACTIVE D'ARTEFACTS GENERES LORS DE L'IMAGERIE PAR MICROSCOPIE INTRAVITALE MULTIPHOTONIQUE

CATHERINE FONTAINE-LAVALLEE (1) Mélissa Côté (1) Alexandre Paré (1) Steve Lacroix (1,2) Denis Soulet (1,3) 1: Centre de recherche du CHU de Québec (CHUL) 2: Faculté de Médecine, Département de Médecine moléculaire, Université Laval 3: Faculté de Médecine, Département de Psychiatrie et Neurosciences, Université Laval.

La microscopie intravitale multiphotonique est fermement établie comme étant un outil puissant et versatile pour étudier avec une haute résolution spatiale et temporelle des phénomènes biologiques prenant place dans les tissus de modèles animaux. Son utilisation très répandue en recherche repose notamment sur le sectionnement optique intrinsèque fourni par la nature non linéaire de l'excitation utilisée, qui résulte ultimement en une pénétration supérieure des tissus et une phototoxicité réduite. Cependant, l'acquisition d'images de bonne qualité chez des animaux vivants est entravée par des artefacts de mouvement générés principalement par les cycles cardiaques et respiratoires, en plus du péristaltisme lors de l'imagerie de l'intestin que l'anesthésie profonde ne peut pas systématiquement éliminer. Afin de pallier à ces problèmes, nous avons initialement développé un algorithme qui permet en post-acquisition de réduire l'impact de ces artefacts grâce à des techniques de traitement, de filtrage et d'alignement d'images qui sont appliquées aux données intravitales (Soulet et al, PLoS ONE, 2013). Dans cette communication, nous présentons une nouvelle version de notre algorithme, que nous avons complètement recodé avec MathWorks® Matlab™. Parmi les nouvelles fonctionnalités, nous avons développé une nouvelle interface graphique plus conviviale qui facilite l'utilisation des différentes méthodes de filtrage. De plus, la vitesse d'exécution du code a été optimisée de façon à permettre un filtrage multidimensionnel beaucoup plus efficace, sur 4 canaux, dans l'axe Z et au cours du temps. L'utilisation de cette application permet donc de tirer le maximum d'informations à partir de données acquises chez les animaux vivants aussi bien qu'en tranches aiguës et explants chez lesquels des artefacts de mouvement sont présents. Notre logiciel, qui fonctionne sous Microsoft® Windows 7 64-bit™ et Apple® Mac OS X™, sera prochainement fourni en tant qu'application disponible à tous.

24. ÉTUDE NEURONALE UNITAIRE DE LA DISTRIBUTION DU VGLUT3 DANS LES AXONES 5-HT PROVENANT DU NOYAU RAPHÉ DORSAL

GAGNON, DAVE et Martin Parent. Département de psychiatrie et de neurosciences, CRIUSMQ.

OBJECTIF : La sérotonine 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 ainsi que par la possibilité qu'ont ces axones de colibérer du glutamate. L'objectif principal de cette étude est d'apporter la première description détaillée des projections efférentes du noyau raphé dorsal (NRD) et de caractériser la distribution du transporteur vésiculaire du glutamate (VGLUT3) au sein de ces axones. **MÉTHODE :** Une méthode d'injection neuronale unitaire précédée d'enregistrements électrophysiologiques a été utilisée afin de décrire l'organisation morphologique des neurones du NRD chez le rat. L'arborescence somatodendritique et axonale des neurones injectés in vivo a été reconstruite individuellement et entièrement à partir de sections sagittales sériées et d'un microscope photonique relié à un système d'analyse d'images. Les injections ont ensuite été couplées à de l'immunofluorescence afin d'étudier la distribution du VGLUT3 au sein des axones injectés. **RÉSULTATS :** La reconstruction entière et unitaire d'axones nous a permis de décrire différents types de neurones en fonction de leurs structures cibles. Certains neurones du NRD innervent plusieurs composantes des ganglions de la base alors que d'autres s'arborescent davantage dans des structures associées au système limbique. Les neurones du NRD montrent différentes morphologies axonales en fonction de leurs structures cibles. La distribution de VGLUT3 dans les axones reconstruits nous a permis de démontrer que la colibération de glutamate se fait de façon hétérogène dans les structures cibles. **CONCLUSIONS :** Cette étude démontre pour la toute première fois que les projections ascendantes du NRD sont largement distribuées et innervent des structures motrices ou limbiques. Ces projections axonales présentent une distribution hétérogène de VGLUT3 soulevant ainsi l'existence possible d'un mécanisme complexe d'aiguillage qui puisse représenter un niveau supplémentaire de neuroplasticité adaptative. Ces nouvelles données devraient être prises en compte afin d'améliorer notre compréhension de l'organisation anatomique et fonctionnelle du NRD.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

25. ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ D'UNE COMBINAISON D'UNE ÉLECTRODE HYBRIDE AVEC UNE ÉLECTRODE PERCUTANÉE POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR AU DOS ET À LA JAMBE PAR LA STIMULATION MÉDULLAIRE

GALLANI NEVAIR, Garon Jean-François, Cottin Sylvine, Prud'homme Michel, Cantin Léo. Centre de recherche du CHU de Québec, Département de sciences neurologiques, Université Laval.

INTRODUCTION : La douleur lombaire associée à la douleur à la jambe est une situation clinique fréquente chez les patients souffrants de la douleur neuropathique. Toutefois, cette association douloureuse est souvent difficile à traiter avec la stimulation médullaire, sans qu'on utilise les électrodes chirurgicales, à cause de manque de couverture paresthésique à la région lombaire. **OBJECTIF :** on a évalué prospectivement l'efficacité et les complications d'une configuration mixte d'une électrode médullaire hybride combinée avec une autre électrode percutanée pour traiter la douleur en bas du dos associé à la douleur à la jambe. **MÉTHODE :** Tous les patients souffrants de douleur chronique lombaire et à la jambe implantés en 2012 avec une électrode hybride et percutanée étions inclus. Les résultats étaient évalués selon la couverture paresthésique, le soulagement de la douleur, le handicap fonctionnel, les indices de dépression et l'incidence de complications. **RÉSULTATS :** Dix-huit (94.7%) des dix-neuf patients qu'on reçu une stimulation d'essai étions implantés en définitive. Tous les patients ont rapporté une couverture paresthésique de plus de 50% (moyenne 83,3%). Le soulagement de la douleur obtenu fut de 46,9%, et 55,6% des patients ont eu un soulagement d'au moins 50% de l'intensité de la douleur. Ils ont expérimenté une amélioration significative de son handicap fonctionnel et des signes dépressifs mesurés par l'échelle CESD-R. Trois patients (16,6%) ont eu le déplacement spontané d'une des électrodes. **DISCUSSION :** La couverture paresthésique et le soulagement de la douleur obtenus par une procédure minimalement invasive avec cette combinaison d'électrodes possiblement peuvent être semblables aux résultats de l'emploi des électrodes chirurgicales. **CONCLUSION :** Dans cette série de cas, l'emploi d'une combinaison d'une électrode hybride et d'une autre percutanée a été efficace pour couvrir les régions fréquentes de douleur neuropathique comme au dos et à la jambe, ceux qu'on résulté à améliorer la qualité de vie des patients, avec une incidence raisonnable de complications

26. GREY MATTER DIFFERENCES BETWEEN BIPOLAR PATIENTS AND CONTROLS: A VOXEL-BASED MORPHOMETRY META-ANALYSIS

ROSSANA GANZOLA^{1,2}, Simon Duchesne^{1,2}. 1. Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, Canada. 2. Département de Radiologie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Canada.

Objective: Bipolar Disorder (BD) is one of the most common psychiatric illnesses. Many Magnetic Resonance (MR) studies have attempted to clarify neurostructural abnormalities occurring in BD. In this research, we aim to analyze the state of the art. **Design and methods:** 21 papers were selected from the BrainMap database (<http://brainmap.org/>) using a software (Sleuth) able to search the experiment of interest (voxel based morphometry studies on BD patients) and view the relevant results in a standard brain space (Talairach). We included results on BD patients compared to controls in the Gray Matter (GM) analyses and we obtained 14 paper. We separated the comparisons where BD patients had lesser GM volumes than controls (958 subjects, 26 experiments, and 93 locations) from the comparisons where BD patients had greater GM volumes than controls (276 subjects, 9 experiments, 45 locations). A meta-analysis was performed on these 2 types of results (BD patients < controls and BD patients > controls) with the GingerALE software. **Results:** We found less GM volumes bilaterally in the prefrontal cortex, medial fronto-temporal gyrus, and in the anterior cingulate gyrus in BD patients compared to controls. Less tissue was found also in the inferior frontal and parietal cortex, and in the caudate nucleus in the left side, in the insula and in the superior temporal and parietal lobe in the right side. BD patients showed greater GM volumes in the left hippocampal head and bilaterally in the medial frontal cortex, posterior cingulate gyrus, postcentral gyrus and precuneus. **Conclusions:** This meta-analysis confirms a model for BD that involves morphological abnormalities in cerebral areas belonging to limbic system that primarily modulates emotions. Moreover, these specific areas could be used to orient MR studies on subjects with high risk to develop BD, like offspring of BD parents, in the prodromal phase of the disease.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

27. RÔLE DE LA DOPAMINE DANS LE DÉVELOPPEMENT DES NEURONES DOPAMINERGIQUES DU MÉSENCÉPHALE

GILBERT CATHERINE, Beaulieu Jean-Martin, Giros Bruno, Lévesque Martin. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Département de psychiatrie et de neurosciences, Université Laval.

OBJECTIFS : Au cours du développement, les neurones dopaminergiques du mésencéphale (mDA) expriment les auto-récepteurs dopaminergiques de type D2 aussitôt qu'ils commencent à produire la dopamine (E12.5). C'est aussi à ce moment que débute la croissance de leur axone. Toutefois, la fonction qu'exerce la dopamine sur le développement des circuits dopaminergiques reste encore inconnue. Ce projet a donc pour objectif de définir le rôle de la dopamine et la contribution des auto-récepteurs D2 dans la formation des axones mDA. **MÉTHODES :** Des souris mutantes pour le transporteur de la dopamine (DAT), pour les auto-récepteurs D2 ainsi que pour les membres de la voie de signalisation de D2, soit β -arrestine et Gsk3 β sont examinées en détail à l'aide de comptes stéréologiques du nombre de neurones dopaminergiques et de quantification de l'arborisation axonale à l'aide de d'immunohistochimie en infrarouge. **RÉSULTATS :** L'analyse préliminaire des cerveaux des souris mutantes pour le récepteur D2 révèle une diminution de la ramification des axones dopaminergiques tandis que les comptes stéréologiques n'indiquent aucun changement dans le nombre de neurones dopaminergiques. Inversement, les souris mutantes pour la DAT montrent une augmentation de l'arborisation axonale dans les régions cérébrales cibles (cortex préfrontal et le striatum). L'analyse des souris mutantes conditionnelles pour Gsk3 β montre un phénotype similaire à celui des souris mutantes pour le récepteur D2. **CONCLUSION :** Ce nouveau rôle de la dopamine dans le développement des circuits mDA soulève un questionnement sur l'utilisation de médicaments régulant le système dopaminergique chez les enfants comme le Ritalin ou la prise d'antipsychotiques durant la grossesse.

28. HYPERPHOSPHORYLATION DE LA PROTÉINE TAU ET DÉRÉGULATION DE LA CALCINEURINE DANS UN MODÈLE MURIN DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

MAUD GRATUZE, P. Milot-Rousseau, F. Morin, A. Noël, P. Samadi, E. Planel. Université Laval, Faculté de Médecine, Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Axe Neurosciences.

OBJECTIF : La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative autosomique dominante causée par une expansion polyglutamique (polyQ) dans la région amino-terminale de la protéine huntingtine. Au niveau cellulaire, MH est caractérisé par un clivage protéolytique, le repliement et l'agrégation de la protéine huntingtine, conduisant à la mort neuronale, principalement dans le striatum, mais aussi dans d'autres structures cognitives (cortex frontal, hippocampe). Les agrégats de protéines tau hyperphosphorylées sont caractéristiques d'une classe de maladie neurodégénérative appelée tauopathies, comme la maladie d'Alzheimer. MH n'est pas une tauopathie, mais plusieurs articles rapportent une pathologie tau chez les patients MH. Ces observations nous ont incité à émettre l'hypothèse que la pathologie Huntington pourrait favoriser l'hyperphosphorylation de tau. **MÉTHODES :** Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé la souris R6/2, un modèle bien caractérisé de MH, et analysé la phosphorylation de tau avant (3 semaines) et après (10 semaines) l'apparition des symptômes de MH. **RÉSULTATS :** Nous avons constaté que les souris R6/2 de 3 semaines présentent une légère (111%) hyperphosphorylation de tau sur l'épitope PHF-1 par rapport aux contrôles. En revanche, les souris de 10 semaines affichent une importante hyperphosphorylation de la protéine tau (170-200%) sur de nombreux épitopes. Aucune activation des kinases spécifiques de tau pouvant expliquer cette hyperphosphorylation n'est observée. Cependant, lorsque nous avons examiné les phosphatases spécifiques de tau, une dérégulation à la baisse de la calcineurine de 30% chez les souris de 3 semaines et de 50% chez les souris de 10 semaines a été observée. De plus, l'inhibition de la calcineurine dans les cellules SH-SY5Y promeut l'hyperphosphorylation de tau. **CONCLUSION :** Nos données suggèrent que, dans les souris R6/2, la protéine huntingtine mutante conduit à une dérégulation de la calcineurine et, en conséquence, à une hyperphosphorylation de la protéine tau ; la légère pathologie tau vu dans la MH pourrait donc, dans une certaine mesure, découler d'une dérégulation de la calcineurine.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

29. MODULATION DE LA DOULEUR EN FONCTION DU GENRE ET DE LA PRISE DE PERSPECTIVE EN CONTEXTE SOCIAL

JAUNIAUX J1,2, Bergeron J1,2, Grégoire M1,2, Michon PE2 & Jackson PL1,2,3 1.École de psychologie de l'Université Laval ; 2.Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIS) ; 3.Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (CRISUMQ).

Différents facteurs modifient la perception de la douleur, dont l'exposition à la douleur d'autrui ainsi que le genre d'un individu (1,2). L'objectif est d'examiner l'effet du genre et des capacités empathiques sur l'évaluation de la douleur en contexte social où différents niveaux de douleur administrée (DA) et de douleur observés (DO) sont présentés. Il est attendu qu'à différents niveaux de DA et de DO, les femmes ainsi que les sujets présentant le plus d'empathie évalueront plus intensément la douleur. Trente participants en santé (19-65 ans; H = 16) ont reçu deux niveaux de stimulations thermiques (douleur faible, douleur élevée) selon trois conditions; Cohérence, Incohérence et Contrôle où DO et DA sont présentées simultanément ou non. L'évaluation de la douleur se fait via une échelle visuelle analogue où le temps de réponse (TR) est la variable d'intérêt. L'Interpersonal Reactivity Index (IRI) (4) a été utilisé pour mesurer l'empathie autorapportée. Une ANOVA à mesures répétées 2 (Genre) X 2 (DA) X 3 (Conditions) sur la variable TR montre un effet principal du genre (femmes < hommes). Un effet du genre sur l'échelle prise de perspective (PP) de l'IRI, a été également décelé en faveur des femmes. Une tendance est aussi observée dans l'association entre le TR et PP. Ces résultats suggèrent d'une part que les femmes ont tendance à évaluer plus rapidement la douleur, dans un contexte social pouvant moduler la douleur perçue. D'autre part, que la prise de perspective semble chez les femmes jouer un rôle dans cette modulation de la perception de la douleur.

30. TOLL-LIKE RECEPTORS SIGNALING PROTECTS CORTICAL NEURONS AGAINST AN ACUTE EXCITOTOXIC INSULT IN VIVO

ANTOINE LAROCHELLE and Serge Rivest. Centre de recherche du CHU de Québec.

Excitotoxicity is a crucial mechanism responsible for the neurodegeneration observed in numerous CNS pathologies that are associated with a strong inflammatory response. Toll-like receptors (TLRs) are key regulators of the innate immune response, but it is still not clear whether their stimulation is protective or harmful in the context of excitotoxic neuronal death. Intra-striatal injection of kainic acid, a very potent excitotoxic agent, is a highly reproducible model that leads to important neuronal death in the cortex and hippocampus. We discovered that systemic administration of particular TLRs agonists (Lipopolysaccharide, Pam3CSK4) confer significant neuroprotection following kainic acid injection/administration, while another TLR agonist (Poly I:C) had no effect. These neuroprotective effects were accompanied by an upregulation of microglial activation (assessed by IBA-1 immunoreactivity and Tlr2 mRNA expression) in LPS and Pam3CSK4 preconditioned group. Interestingly, we also observed an upregulation of the gene encoding for MyD88, a crucial adaptor protein for TLR signalling, after kainic acid injection. Mice deficient for MyD88 are more vulnerable to kainic acid-induced excitotoxicity compared to WT mice. Finally, we observed that MyD88 deficiency does not restrain microglial activation after excitotoxic neuronal death and downregulate the transcription of calpastatin, a protein well known for its anti-apoptotic properties in neurons. We are currently generating bone-marrow chimeric mice and in vitro primary neuronal culture to determine if the mechanism responsible for neuroprotection in MyD88 deficient mice and TLR-preconditioned WT mice is immune mediated or intrinsically neuronal.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

31. THE ELECTRORETINOGRAM AS A BIOMARKER FOR PSYCHIATRIC DISORDERS: THE POSSIBLE IMPLICATION OF GSK3

JOËLLE LAVOIE, Marc Hébert, Jean-Martin Beaulieu. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

Background: Electroretinogram (ERG) anomalies have been reported in patients with psychiatric disorders. For example, a decrease in cone a-wave amplitude was observed in schizophrenic patients and a decrease in rod b-wave was described in children at high risk (HR) to develop schizophrenia or bipolar disorder. Impaired inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) might be associated with some psychiatric disorders. The goal of this experimentation is to investigate the origin of those ERG anomalies by studying the implication of the two isoforms of GSK3, GSK3 α and GSK3 β , in the ERG. Methods: Cones and rods ERGs were recorded on knockout mice for GSK3 α (GSK3 α -KO), GSK3 β (GSK3 β -KO) and on mice expressing a ~20% increase in GSK3 β (prpGSK3 β). Luminance-response function protocols were used to analyse the ERG parameters namely the amplitude and implicit time of the a-wave (representing the photoreceptors) and the b-wave (representing the bipolar cells). Results: A decrease in rod b-wave amplitude was observed [F(1,26)=19.327,p<0.001] in prpGSK3 β mice, which corroborates the ERG anomalies of the HRs. The GSK3 β -KO mice have an increased b-wave amplitude for the rods [F(1,22)=6.868,p=0.016] and the cones [F(1,19)=7.059,p=0.016] systems. GSK3 α -KO mice show an increased a-wave [F(2,23)=9.219,p=0.001] and b-wave [F(2,23)=4.932,p=0.017] amplitude for the cones system and an increased b-wave amplitude [F(2,32)=5.849,p=0.007] for the rods system. Conclusions: The expression of GSK3 impacts the b-wave amplitude of the ERG. The a-wave amplitude seems to be increased only in GSK3 α -KO mice. These data support that impairments in GSK3 expression could be implicated in the ERG anomalies observed in psychiatric disorders.

32. DÉLÉTIONS DE L'ADN MITOCHONDRIAL DANS LA RÉTINE DE DONNEURS DIABÉTIQUES

LECHASSEUR ARIANE, Gendron Sébastien P., Rochette Patrick J., Landreville Solange. Centre de recherche du CHU de Québec – Hôpital du Saint-Sacrement, Département d'ophtalmologie-ORL, Université Laval.

OBJECTIF: L'ADN mitochondrial (ADNmt) est très vulnérable aux mutations engendrées par le stress oxydatif et la plus fréquente est une délétion de 4977 paires de bases aussi appelée délétion commune. Le stress oxydatif lié à l'hyperglycémie chronique joue un rôle important dans l'incidence de la rétinopathie diabétique. Dans le cadre de cette étude, nous avons quantifié la présence de la délétion commune de l'ADNmt dans la rétine humaine saine et diabétique. MÉTHODES: Nous avons donc déterminé la présence de la délétion commune de l'ADNmt, ainsi que la quantité d'ADNmt total dans l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la rétine neurale de yeux sains et diabétiques par analyse Q-PCR. Des ratios ADNmtCD4977/ADNmt et ADNmt/ADNg ont ainsi été déterminés (statistiques, test de Wilcoxon). RÉSULTATS: Dans les mitochondries de l'EPR diabétique, la valeur médiane du ratio ADNmtCD4977/ADNmt est plus élevée comparativement à l'EPR sain (0.131 % et 0.003 %, respectivement (P = 0.111)). Au contraire, cette valeur médiane est plus basse dans la rétine neurale diabétique par rapport à la rétine saine (0.009 % et 0.077 %, respectivement (P = 0.622)). Ensuite, les valeurs médianes du ratio ADNmt/ADNg pour l'EPR (3.35 et 2.53, respectivement (P = 1.000)) et la rétine neurale diabétiques (3.44 et 0.47, respectivement (P = 0.310)) sont plus élevées comparativement aux tissus sains. CONCLUSION: Nos résultats montrent une quantité d'ADNmt plus élevée dans la rétine des donneurs diabétiques par rapport aux donneurs sains, mais cette différence est non significative avec le nombre d'échantillons testés jusqu'à maintenant. Ces données préliminaires suggèrent une augmentation du nombre de mitochondries dans les cellules diabétiques en réponse à la présence de délétions à l'ADNmt.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

33. PROTECTION DES NEURONES DOPAMINERGIQUES CHEZ UN MODELE ANIMAL DE LA MALADIE DE PARKINSON TRAITÉ AU FINASTERIDE ET AU DUTASTERIDE

NADHIR LITIM, Mélanie Bourque, Sara Al Sweidi, Marc Morissette, Thérèse Di Paolo. Faculté de Pharmacie, Université Laval, Centre de Recherche du CHU de Québec.

Problématique: Le Parkinson (MP) est une maladie caractérisée par la perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée. Plusieurs études ont montré un effet protecteur des oestrogènes sur le développement de la maladie. L'hypothèse est que l'on puisse avoir une neuroprotection spécifique à la dopamine (DA) du cerveau en augmentant la production d'estrogènes ou de progestérone au cerveau en inhibant l'enzyme de stéroïdogénèse la 5 α -réductase. Objectifs: L'objectif est d'étudier la neuroprotection chez les souris mâles avec les inhibiteurs de la 5 α -réductase, finastéride et dutastéride. Méthodologie: Pour ce faire, des groupes de 10 à 13 souris mâles lésées avec le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), qui présente une toxicité sélective pour les neurones dopaminergiques, ont été utilisées comme modèle du Parkinson. Les souris ont été traitées en pré- et post-administration de MPTP pendant 10 jours avec le finastéride (5 mg/kg ou 12.5 mg/kg) ou le dutastéride (5 mg/kg ou 12.5 mg/kg). Les concentrations striatales de la DA et de ses métabolites ont été quantifiés par HPLC. L'effet protecteur de ces molécules a été confirmé par la quantification de la liaison spécifique au DAT. Résultats: Il y a significativement plus de DA avec une diminution des métabolites et des rapports métabolites/DA (rapports augmentés dans la MP) chez les souris traitées au dutastéride à 5 et 12,5 mg/kg comparées aux souris MPTP; avec un effet protecteur plus important à la plus faible dose. Par ailleurs, le traitement au finastéride n'a pas d'effet protecteur sur les concentrations striatales de DA mais au contraire semble avoir un effet toxique à plus forte dose. Le traitement avec le dutastéride diminue l'effet du MPTP sur la liaison spécifique au DAT dans le striatum. D'autres marqueurs de la viabilité des neurones dopaminergiques seront mesurés comme le transporteur des monoamines (VMAT2) ainsi que la tyrosine hydroxylase (TH) au niveau du corps cellulaire à la substance noire et des terminaisons nerveuses au striatum. Conclusion: Ce projet a permis de mettre en évidence un effet neuroprotecteur du dutastéride contre le MPTP qui semble promouvoir de manière dose-dépendante l'intégrité des neurones dopaminergiques.

34. LA SOUS-UNITE ALPHA 5 DES RECEPTEURS GABAA EST IMPLIQUEE DANS LE REMODELAGE DES SYNAPSES SUR LES INTERNEURONES DE L'HIPPOCAMPE PENDANT L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL

MAGNIN E., Topolnik L. CRIUSMQ, Université Laval.

OBJECTIF : Le récepteur GABA_A est un pentamère composé de deux sous-unités alpha, deux bêta et une gamma. Il existe six types de sous-unités alpha exprimés différemment dans diverses populations cellulaires. Parmi ces six types, la sous-unité alpha 5 ($\alpha 5$) joue un rôle principal dans l'inhibition tonique. Cependant, elle est aussi impliquée dans l'inhibition phasique dans les interneurones (INs) GABAergiques de l'hippocampe. L'objectif de cette étude était de déterminer l'identité des synapses pouvant exprimer la $\alpha 5$ et les mécanismes impliqués. MÉTHODES : Nous avons utilisé une combinaison d'immunohistochimie, de microscopie confocale, d'électrophysiologie et d'optogénétique dans des tranches aiguës d'hippocampe. Le modèle expérimental d'épilepsie du lobe temporal (ELT) induit par injection de pilocarpine a été utilisé pour étudier les modifications dans l'expression de la $\alpha 5$ pendant l'épilepsie et l'impact de ces modifications. RÉSULTATS : La sous-unité $\alpha 5$ était principalement exprimée dans les interneurones positifs à la somatostatine (IN-SST) du stratum oriens/alveus (O/A) de la région CA1. Il y avait une forte colocalisation entre $\alpha 5$ et la protéine synaptique VGAT. De la même manière, radixin, la protéine du cytosquelette impliquée dans l'ancrage de $\alpha 5$, a aussi démontré une expression synaptique. Pour cibler de façon sélective une population de synapses inhibitrices sur les interneurones de l'O/A, nous avons exprimé la channelrhodopsin 2 dans les INs positifs à la calrétinine (IN-CR). Dans les expériences contrôles, les courants inhibiteurs (IPSCs) évoqués par la lumière étaient bloqués par la tétrétoxine, ce qui montre qu'ils étaient produits par les potentiels d'action de façon physiologique. De plus, ces IPSCs étaient sensibles à l'agoniste inverse de la $\alpha 5$, ce qui suggère que $\alpha 5$ est exprimée aux synapses formées par les IN-CRs. Finalement, dans l'ELT, nous avons observé des changements importants dans plusieurs paramètres des IPSCs spontanés en parallèle d'une diminution d'expression de $\alpha 5$ et de radixin. CONCLUSION : Ensemble, nos données indiquent que $\alpha 5$ est ancrée au niveau des synapses inhibitrices formées par les projections CR sur les IN-SSTs. Il apparaît également que la perte de $\alpha 5$ peut contribuer au remodelage des synapses inhibitrices pendant l'ELT.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

35. NIGHT SLEEP, DAY SLEEP AND EVENINGNESS IN RAPIDLY ROTATING SHIFT WORKERS

MARTIN JS¹, Sasseville A¹, Alain S¹, Berube M¹, Houle J¹, Laberge L², Hébert M¹. ¹ Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, Canada. ²Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Canada.

INTRODUCTION: 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 better sleep and higher levels of shift work tolerance. However, eveningness has been associated with more sleep complaints during day shifts. To our knowledge, no study has compared night vs. day shift sleep between chronotype using objective sleep data in rapidly rotating shift workers. **METHODS:** Fourteen patrol police officers (8 males) aged 25-32 years on rapidly rotating schedules completed a morningness-eveningness questionnaire. Police officers' sleep was monitored with actigraphy for four consecutive night shifts and four consecutive day shifts. Night work schedule was 23h00-07h00 and day work schedule was 07h00-15h00. Sleep latency, wake after sleep onset and sleep efficiency were calculated. Mixed models were used for statistical analysis. **RESULTS:** No subject was categorized as Morning-type. Mixed models showed that subjects had similar sleep parameters during night and day shifts. A chronotype effect was found, with Evening-types (E-types, n=6) having lower levels of sleep efficiency (77.8% vs 85.8%, $p < 0.05$) and spending more minutes awake after sleep onset (57.0 min vs 34.1 min, $p < 0.01$) than Intermediate-types (I-types, n=8) during day shifts, but not during night shifts. E-types and I-types had similar sleep durations and sleep latencies during night and day schedules. **CONCLUSIONS:** Preliminary analyses indicate that during day schedules, eveningness in shift workers is related to higher rate of wake episodes after sleep onset, yielding a 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 and light exposure analysis shall provide information regarding the underlying mechanisms.

36. BLOCKING SHORT WAVELENGTHS DOES NOT SEEM TO PREVENT THE ALERTING EFFECT OF LIGHT AT NIGHT

MARTIN JS, Sasseville A, Hébert M. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec / Université Laval, Québec, Canada.

INTRODUCTION: Blue light was shown to be more efficient than other wavelengths to improve vigilance. Here, we investigated if blue-blockers would impact the alerting effect of blue enriched white light in the middle of the night. **METHODS:** 20 participants were maintained under dim light (<5 lux) during two consecutive nights. Participants filled four visual analogue scales (VAS) were used to assess: 1) alertness, 2) energy level, 3) mood, 4) anxiety and the Stanford sleepiness scale (SSS), then performed the Conners' continuous performance test 2 (CPT-II) at 23:30, 1:30 and 3:30. On the second night, a 30 minutes light pulse was administered at 03:00. Group A (n=10) was exposed to 500 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$, whereas group B (n=10) was exposed to 500 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$ of light above 540nm (using Blue-blockers). **RESULTS:** For both groups, alertness ($p = 0.002$) and energy level were improved ($p = 0.005$), whereas the SSS was lower ($p = 0.02$) on the experimental night. No effect of light was observed using the CPT-II. **CONCLUSIONS:** Considering that no group effect was observed, we believe that these effects of light were independent of the presence of short wavelengths.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

37. REAL-TIME IN VIVO IMAGING REVEALS THE ABILITY OF MONOCYTES TO CLEAR VASCULAR AMYLOID BETA

JEAN-PHILIPPE MICHAUD, Marc-André Bellavance, Paul Préfontaine, and Serge Rivest Neuroscience Laboratory, CHU de Québec Research Center, Department of Molecular Medicine, Laval University.

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of Amyloid beta ($A\beta$) that is assumed to result from impaired elimination of this neurotoxic peptide. Most patients with AD also exhibit cerebral amyloid angiopathy, which consists of $A\beta$ deposition within the cerebral vasculature. The contribution of monocytes in AD has so far been limited to macrophage precursors. In this study, we aimed to investigate whether circulating monocytes could play a role in the elimination of Amyloid Beta ($A\beta$). By live intravital two-photon microscopy, we demonstrate that patrolling monocytes are attracted and crawl onto the luminal walls of $A\beta$ -positive veins but not on $A\beta$ -positive arteries or $A\beta$ -free blood vessels. Additionally, we report the presence of crawling monocytes carrying $A\beta$ in veins and their ability to circulate back into the bloodstream. Selective removal of Ly6Clow monocytes in APP/PS1 mice induced a significant increase of $A\beta$ load in the cortex and hippocampus. These data uncover the ability of Ly6Clow monocytes to naturally target and eliminate $A\beta$ within the lumen of veins and constitute a potential new therapeutic target in AD.

38. EFFET NEUROPROTECTEUR DES PRECURSEURS DE PLASMALOGENES PPI-1011 ET PPI-1025 CHEZ LA SOURIS MPTP

EDITH MIVILLE-GODBOUT^{1,2}, Marc Morissette¹, Mélanie Bourque^{1,2}, Sara Al Sweidi¹, Tara Smith³, Vijitha Senanayake³ and Dayan Goodenow³, Thérèse Di Paolo^{1,2}. ¹Neuroscience Research Unit, Centre de Recherche du CHU de Québec, CHUL, Quebec City. ²Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec City. ³Phenomenome Discoveries Inc., Saskatoon, Saskatchewan.

Cette étude s'est penchée sur un nouveau mécanisme de neuroprotection : l'augmentation de plasmalogène dans les membranes cellulaires. Ce mécanisme est prometteur, car l'augmentation de plasmalogènes dans les membranes permet de réguler plusieurs fonctions telles que la libération vésiculaire des neurotransmetteurs et l'activité des protéines membranaires. Ils sont également des piègeurs de radicaux libres et permettent le stockage d'acides gras polyinsaturés neuroprotecteurs, tels que l'acide docosahexaénoïque (DHA). Dans cette étude, des souris mâles ont été traitées avec les précurseurs biodisponibles de plasmalogènes étudiés soit, un précurseur de DHA (PPI-1011) et un précurseur d'acide oléique (PPI-1025). Le traitement était d'une durée de 10 jours et le 5^e jour, les souris ont reçu quatre injections de MPTP (6,5 mg/kg). Au jour 11, les souris ont été euthanasiées et les concentrations en amines biogènes au striatum mesuré par chromatographie à haute performance (HPLC). À la suite de ces analyses, on constate que le PPI- 1011 (10 et 50 mg/kg) et PPI- 1025 (10 mg/kg) ont complètement empêché la diminution de la concentration de dopamine (DA) au striatum induite par le MPTP. Le PPI-1025 à 50 mg/kg protège partiellement et aucun effet sur la concentration de DA été observées à 200 mg/kg pour les deux composés. Le PPI- 1011 et PPI -1025 à 10 et 50 mg/kg ont empêché la diminution induite par la MPTP des concentrations DOPAC et HVA. Par la suite, des autoradiographies des transporteurs DAT et VMAT2 ont été réalisés au striatum et à la substance noire. Les résultats démontrent qu'il y a une forte corrélation entre les niveaux de DA et de DAT ou de VMAT2 ce qui démontre que les précurseurs de plasmalogènes permettent de protéger les terminaisons des neurones dopaminergiques. Les résultats obtenus avec le transporteur VMAT2 et DAT nous permettent de dire que les deux précurseurs de plasmalogènes à une dose de 50 mg protègent les neurones dopaminergiques du striatum de la toxicité du MPTP. À une dose de 10 mg/kg de PPI, les terminaisons sont partiellement protégées tandis qu'à une dose de 200 mg/kg aucune protection n'a lieu. L'effet neuroprotection des analogues de plasmalogène semble être dose-dépendant. De plus, les deux composés semblent protéger les neurones ce qui indique que cette neuroprotection n'est pas seulement due à l'activité du DHA, mais plutôt au plasmalogène lui-même.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

39. THE EFFECT OF METHYL-BETA-CYCLODEXTRINE (MCD) AND PLASMALOGENS (PPI-1011 AND PPI-1025) ON D2^{HIGH} AND D2^{LOW} AGONIST STATES OF DOPAMINE D2 RECEPTORS IN BOVINE PUTAMEN

NICOLAS MORIN^{a,b}, Marc Morissette^a, Dayan Goodenowe^c, Vijitha Senanayake^c and Thérèse Di Paolo^{a,b}.
^aNeuroscience Research Unit, Centre de recherche du CHU de Québec, Quebec City; ^b Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec City; ^c Phenomenome Discoveries Inc., Saskatchewan.

Altered lipid biosynthesis and membrane loss of polyunsaturated fatty acids lead to abnormal organization and composition of membranes and changes in neurotransmitter activities, as observed in normal and pathological aging such as Parkinson's disease (PD). However, much remains to be learned from the effect of membrane cholesterol (CHOL) and agents changing membrane composition/fluidity on dopamine (DA) receptors. The aim of the present study was to evaluate the effect of methyl-beta-cyclodextrine (MCD) and the plasmalogens, PPI-1011 and PPI-1025, on the agonist states of DA D2 receptors in bovine putamen homogenates. MCD can induce a disruption of lipid rafts following CHOL depletion, while plasmalogens can increase docosahexaenoic acid (DHA) levels. Putamen homogenates were incubated for 30 min in control phosphate buffer, MCD 20 mM, control soya bean oil in phosphate buffer (3,85 µL/mL, for PPI controls), PPI-1011 (120 µg/mL) and PPI-1025 (120 µg/mL). The DA D2 receptor agonist binding sites were assayed by competition of [³H]spiperone binding by apomorphine (10⁻¹¹ to 10⁻³ M) in the presence of 50 nM ketanserin to saturate serotonin 5-HT₂ receptors. Non-specific binding was estimated using 10 µM (+)-butaclamol. Bound [³H]spiperone was determined by liquid scintillation spectrometry and the experiment was repeated 5 times. We observed no significant change in the inhibition constants of the high and low affinity DA D2 receptor agonist binding sites and in the maximum specific binding in each groups. However, the fraction of high affinity agonist state of DA D2 receptors was increased with MCD 20 mM as compared to the phosphate control buffer (+42%, p<0.001; 100% control values were 702.1 fmol/mg), whereas it decreased with PPI-1011 and PPI-1025 as compared to the control soya phosphate buffer (-44% and -39% respectively, p<0.001; 100% control values were 655.7 fmol/mg). Moreover, a dose-response with MCD 0, 10, 20, 40 and 60 mM was performed. At concentrations above 20 mM MCD, the preferred fit for the apomorphine competition curves changed from two sites to one site, suggesting changes in the conformation of this receptor. In conclusion, our results suggest that MCD, PPI-1011 and PPI-1025 may affect differently the D2 DA receptor functionality by modulating the proportions of this receptor in its high affinity agonist state.

40. ETUDE DE L'INFLUENCE DES NEURONES SENSORIELS SUR LA GUERISON DES PLAIES CUTANÉES

MOTTIER LORENE; Blais Mathieu; Cadau Sébastien ; Bellenfant Sabrina ; Berthod François. Centre LOEX de l'Université Laval, Centre de recherche du CHU de Québec.

Les plaies cutanées peuvent avoir des conséquences importantes puisqu'elles compromettent l'intégrité de l'épiderme, barrière protectrice de l'organisme. Dans le cadre de certaines maladies comme le diabète, les plaies cutanées ne sont souvent pas ressenties par le patient à cause de neuropathies affectant sa sensibilité à la douleur, et guérissent plus difficilement, ce qui augmente le risque infectieux. Or, chez 85% des patients, les plaies diabétiques aux pieds sont la cause principale d'amputation. C'est pourquoi l'objectif de ce projet est de mieux comprendre le mécanisme de guérison des plaies cutanées dans un modèle sain et diabétique afin d'étudier l'influence des neurones sensoriels sur la vitesse de réépithélialisation. Un modèle d'étude de la cicatrisation des plaies a été mis au point par génie tissulaire et innervé en y incorporant des neurones sensoriels de souris. Pour suivre la réépithélialisation des plaies, des kératinocytes transduits pour exprimer un marqueur GFP ont été utilisés pour former la couche épidermique. En l'absence de neurones sensoriels, l'ajout de substance P dans le milieu accroît la vitesse de fermeture de la plaie, de manière similaire au contrôle avec neurone. Par ailleurs, l'effet positif des neurones sensoriels est annulé par l'ajout de spantide qui est un inhibiteur du récepteur NK1 pour la substance P. L'effet des nerfs sensitif sur la cicatrisation est induit par ce neuropeptide, substance P, au niveau des kératinocytes. Lors de cette étude in vitro, il a été observé que les neurones sensoriels présents au niveau cutané augmentent la vitesse de guérison d'une plaie cutanée via la sécrétion de Substance P.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

41. A QUADRATIC P-SPLINE MIXED MODEL TO PREDICT COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE

ABDERAZZAK MOUIHA¹ and Simon DUCHESNE^{1,2}. ¹Institut universitaire en santé mentale de Québec, QC, Canada. ²Radiology Department, Faculty of Medicine, University Laval, QC, Canada.

Background Biomarkers for Alzheimer's disease (AD) are desirable for diagnostics and disease progression. The purpose of this paper is to study the use of hippocampal volume (HC) and FDG-PET as predictors of probable AD based on Mini-Mental State Examination (MMSE) or Alzheimer's disease Assessment scale- cognitive (ADAS). We propose a smoothing spline mixed effects model to predict the evolution of longitudinal biomarkers as function of the neuropsychological scores. Methods A total of 734 subjects who have at least two visits within 36 months follow-up. These subjects are divided into four diagnostic groups: 167 AD patients, 136 progressive mild cognitive impairment (pMCI), 224 stable mild cognitive impairment (sMCI) and 207 stable healthy controls (sCRT) were selected from Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. MMSE, ADAS-cog, HC and FDG-PET were selected for each subject. For modeling purposes we used the average of left and right HC volumes. A smoothing quadratic Spline quadratic mixed effects model was used to describe and evaluate the disease progression. For each group above, the MMSE and ADAS-cog mean score was as cut-off point at which the random effect was defined. We plotted individual profiles modified by the cut-off scores and the mean profile evolution of biomarkers versus MMSE and ADAS-cog. Results Demographics information can be found in Table 1. Figure shows the shape of progression of the disease, based on HC or FDG-PET versus MMSE or ADAS-cog. Individual profiles are a result of cut-offs and smoothing Spline transformation. Conclusions Figures show that FDG-PET is linearly associated to MMSE or ADAS with gender as confounding variable, but this association is quadratic for HC. They also show that MMSE and ADAS-cog have a significant effects on the biomarkers indicated above.

42. IMPLICATION D'ERK1/2 DANS LA PHOSPHORYLATION DE TAU

NOEL ANASTASIA 1,2, Poitras Isabelle 1,2, Julien Jacinthe 2, Morin Françoise 2, Planel Emmanuel 1,2 1. Université de Laval, Faculté de Médecine, Département de Psychiatrie et Neurosciences, Québec, QC, Canada; 2. Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Axe Neurosciences, Québec, QC, Canada.

OBJECTIF: Bien que la phosphorylation de Tau par ERK1/2 ait été mise en évidence depuis longtemps dans des modèles acellulaires, la capacité réelle de ces kinases à phosphoryler Tau in vivo est sujet à controverse. Dans cette étude nous avons étudié l'implication d'ERK1/2 dans la phosphorylation de Tau in vivo. MÉTHODOLOGIE: Les effets de l'inhibition pharmacologique et/ou génétique d'ERK1/2 sur la phosphorylation de Tau ont été étudiés dans des cellules SH-SY5Y et chez la souris. RÉSULTATS: Nous avons confirmé l'augmentation de la phosphorylation de Tau lors d'une hypothermie directe ou induite par une anesthésie. Cette hyperphosphorylation s'accompagne d'une légère inhibition d'ERK1/2, tandis qu'à l'inverse, l'exposition des cellules SH-SY5Y à une hyperthermie induit une déphosphorylation de Tau parallèlement à une activation d'ERK1/2. Dans ces conditions, l'inhibition pharmacologique d'ERK1/2 ne modifie pas l'état de phosphorylation de Tau. Enfin, nous avons montré que les souris KO pour MEK1 présentent une baisse de pERK sans altération de l'état de phosphorylation de Tau par rapport à des souris sauvages. CONCLUSION: Nos résultats suggèrent que les kinases ERK1/2 ne seraient pas directement impliquées dans la phosphorylation de Tau in vivo et remettent en cause la potentielle place de ces protéines comme cibles thérapeutiques de tauopathies.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

43. GIOVANNI ALDINI (1762-1834) : DU GALVANISME À L'ÉLECTROTHÉRAPIE

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

Il y a un peu plus de 200 ans, Giovanni Aldini publiait un ouvrage important dans lequel il relatait un vaste ensemble d'expériences remarquables effectuées en combinant, pour la première fois, le concept d'électricité animale énoncé par le médecin bolognais Luigi Galvani (1737-1798) et la notion d'électricité bimétallique défendue par le célèbre physicien Alessandro Volta (1745-1827) de Pavie. Giovanni Aldini naquit en avril 1762 à Bologne où il gradua en physique en 1782. En tant que neveu et assistant de Galvani, il participa activement aux travaux expérimentaux effectués chez la grenouille et qui conduisirent à l'idée que l'électricité est la véritable force vitale qui anime le système nerveux, celle qui circule le long des nerfs pour induire la contraction musculaire et, à l'inverse, transmettre l'information sensorielle au cerveau. Aldini occupa la chaire de physique expérimentale de l'Université de Bologne dès 1798. Il voyagea alors à travers l'Europe afin de défendre le concept d'électricité animale contre les attaques incessantes de Volta. Ironiquement, il dût utiliser la célèbre pile bimétallique de Volta afin de faire valoir les idées de l'École de Bologne face à celles de Pavie. Il se servit de piles voltaïques de différentes hauteurs pour administrer du courant électrique aux corps de plusieurs espèces d'animaux à sang chaud et même à des cadavres d'humains suppliciés. Ces expériences spectaculaires de "réanimation galvanique", principalement celles effectuées à Londres en 1803, firent une forte impression sur ses contemporains. De plus, Aldini traita avec succès, semble-t-il, certains patients hospitalisés dans le service de fameux psychiatre Philippe Pinel (1745-1826) à l'Hôpital de la Salpêtrière et souffrant de troubles de l'humeur par stimulation électrique trans-crânienne. Ainsi, les travaux d'Aldini conduisirent au développement de différentes formes d'électrothérapies utilisées intensivement au 19^e siècle. Même aujourd'hui, la stimulation cérébrale profonde, employée pour soulager certains patients souffrant de troubles moteurs ou comportementaux, doit beaucoup à Aldini et au galvanisme. En reconnaissance de sa contribution scientifique, Aldini fut fait Chevalier de l'Ordre de la Croix-de-Fer et nommé Conseiller d'état à Milan, où il mourut en janvier 1834 à l'âge de 62 ans.

44. INTERNALIZATION OF VECTORIZED QDOTS INTO BRAIN CAPILLARY ENDOTHELIAL CELLS THROUGH ENDOCYTOSIS IN VIVO

SARAH PARIS-ROBIDAS^{1,2}, Vincent Emond^{1,2}, Martin Parent^{3,4} et Frédéric Calon^{1,2}. 1 Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec (QC), Canada; 2 Centre de recherche du CHU de Québec, Neurosciences Axis, Quebec (QC), Canada; 3 Faculty of Medicine, Neuroscience Department, Laval University, Quebec (QC), Canada; 4 Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Quebec (QC), Canada.

Endothelial cells forming the BBB represent one of the most challenging obstacles for brain drug delivery limiting access to most synthetic drugs and biopharmaceutical compounds. However, due to their secretion potential and their close proximity to neurons and astrocytes they also provide unique opportunities in order to treat central nervous system diseases. Moreover, many studies have demonstrated the pathological implication of BCECs in neurodegenerative disorders or stroke. In this study, to demonstrate the therapeutic potential of BCECs, Ri7 a monoclonal antibody targeting the murine transferrin receptor (TfR) and a control IgG (IgG2A3) were conjugated to quantum dot (Qdot) nanocrystals and were intravenously injected to Balb/c mice (n=3-4). Animals were sacrificed 30 min, 1 h, 4 h and 24 h following the injections. Fluorescent microscopic analysis highlighted the colocalisation of Ri7-Qdots complexes with the basal lamina marker collagen IV. Subcellular quantification of Ri7-Qdot complexes showed that BCECs contained an average of 37 ± 4 Ri7-Qdot complexes one hour after the injection. Most Qdots were found in small vesicles (58%) with smaller proportion in tubular structures or multivesicular bodies (MVBs), while very few Ri7-Qdots were found in the brain parenchyma. In contrast, Qdots conjugated to control IgG did not accumulate into BCEC. Endothelial distribution was not observed with control IgG. In conclusion, these results demonstrate a massive endocytosis of Ri7-Qdots conjugates and strongly suggest potential application of Ri7 for BCEC nanodrug targeting.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

45. miR-16 AS THERAPEUTIC AGENTS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: A PILOT STUDY

SEPIDEH PARSI, Claudia Goupil, Sébastien S. Hébert. Centre de recherche du CHU de Québec (CHUL), Axe Neurosciences, Québec, Département de psychiatrie et neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

Object: microRNAs (miRNAs) are small non-protein-coding RNAs involved in the post transcriptional regulation of gene expression. Mounting evidence suggests that miRNAs can regulate several genes simultaneously, thus controlling biological or pathological "pathways". In this study, we aimed at identifying one or several miRNAs that could regulate simultaneously A β and Tau metabolism, therefore providing a "silver bullet" for AD therapeutics. Method: We used several bioinformatics programs to identify miRNAs that could potentially regulate APP and BACE1 expression as well as Tau phosphorylation. Transfection and luciferase assays (using wildtype and mutated APP and BACE1 UTR) were performed in HEK293T to validate these predictions. Candidate miRNA injection in the mouse brain (CNS) was performed to validate our observations in vivo. 50ug unmodified miR-16 mimics was introduced to brain ventricles by AZLET implanted pumps (C57B1/6 mice). One week after injection the level of APP, BACE1, Tau, ERK1/2, gamma-secretase complex (NCSTN, PEN2, PS1) proteins was analysed by western blot analysis. The level of introduced miRNA was determined using miRNA real time quantitative RT-PCR. Ago-immunoprecipitation applied to determine the level of enriched miR-16 in RNA-induced silencing complex (RISC). Results: We identified various miR-16 family members (e.g., miR-16, miR-15a, and miR-195) that can directly regulate the expression of APP and BACE1. Overexpression studies in cells led to a strong decrease in human A β levels. Our previous studies in neurons have showed that miR-16 can also modulate Tau phosphorylation by regulating ERK kinase as a candidate. Introducing miR-16 into the mouse brain using stereotactic procedures validated the effects on APP, BACE1, TAU, ERK1/2 and NCSTN. However, these results were region-specific. Conclusion: Our data indicate that selected miR-16 family members can potentially function as combined endogenous regulators of A β and Tau in the mammalian brain. Interestingly, previous studies in the literature have shown that miR-16 family members can also modulate cell death and memory formation. This can open a new vista to therapeutic strategies against AD based on small RNAs.

46. ADENO-ASSOCIATED VIRUS-MEDIATED DELIVERY OF A RECOMBINANT SINGLE CHAIN ANTIBODY AGAINST MISFOLDED SUPEROXIDE DISMUTASE FOR TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

PRIYANKA PATEL, Jasna Kriz, Mathieu Gravel, Geneviève Soucy, Christine Bareil, Claude Gravel and Jean-Pierre Julien. Research Centre of Institut universitaire en santé mentale de Québec, and Department of Psychiatry and Neuroscience, Laval University, Québec, QC, Canada.

There is emerging evidence that the misfolding of superoxide dismutase 1(SOD1) may represent a common pathogenic event in both familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). To reduce the burden of misfolded SOD1 species in the nervous system, we have tested a novel therapeutic approach based on adeno-associated virus(AAV)-mediated tonic expression of a DNA construct encoding a secretable single chain fragment variable (scFv) antibody composed of the variable heavy and light chain regions of a monoclonal antibody (D3H5) binding specifically to misfolded SOD1. A single intrathecal injection of the adeno-associated virus encoding the single chain antibody in SOD1G93A mice at 45 days of age resulted in sustained expression of single chain antibodies in the spinal cord and it delayed disease onset and extension of life span by up to 28%, in direct correlation with scFv titers in the spinal cord. The treatment caused attenuation of neuronal stress signals and reduction in levels of misfolded SOD1 in the spinal cord of SOD1G93A mice. From these results, we propose that an immunotherapy based on intrathecal inoculation of AAV encoding a secretable scFv against misfolded SOD1 should be considered as potential treatment for ALS, especially for individuals carrying SOD1 mutations.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

47. REGULATION DE L'ÉPISSAGE DE L'EXON 10 TAU AU COURS DU DÉVELOPPEMENT CHEZ LA SOURIS

PETRY FRANCK, Bretteville Alexis, Poitras Isabelle, Paniel Emmanuel. Université Laval, Faculté de Médecine, Département de Neurosciences et Psychiatrie, Centre de Recherche du CHUL.

La protéine tau, présente dans les axones des neurones, fait partie de la famille des protéines MAP (protéines associées aux microtubules). Sa principale fonction, lier et stabiliser les microtubules (MT), est possible grâce à la présence de domaines de liaison aux microtubules, formés de 3 ou 4 régions répétées au niveau du C-terminal. L'exon 10 de la protéine tau constitue une de ces régions, ainsi lorsque l'exon 10 est inclus au niveau de l'ARNm, la protéine tau contient 4 domaines de liaison aux MT (4R-tau). Inversement, quand l'exon 10 est exclu, la protéine tau ne contient que 3 domaines de liaison aux MT (3R-tau). Au cours du développement, l'expression des formes 3R-tau commence aux stades embryonnaires tandis que celle des formes 4R-tau commence en période post-natale. À l'âge adulte, l'expression des isoformes de tau s'équilibre. En condition pathologique, on assiste à un déséquilibre dans l'expression des formes 3R-tau et 4R-tau, présent au sein de plusieurs tauopathies. L'épissage alternatif se fait sous le contrôle de facteur d'épissage, tels que les protéines riches en serine/arginine (protéines SR) et certaines kinases qui phosphorylent les protéines SR et régulent leurs fonctions. Plusieurs protéines SR sont notamment connues pour favoriser l'inclusion (SRp30a, SRp30b, Tra2b) ou l'exclusion de l'exon 10 (SRp20, SRp55, SRp75). OBJECTIF. L'objectif est d'analyser la régulation de l'épissage de l'exon 10 de tau, impliqué dans l'expression des isoformes 3R-tau et 4R-tau au cours du développement. METHODES. Nous avons analysé par Western blot et PCR l'expression de tau, des protéines SR qui influencent l'épissage alternatif de l'exon 10 et des principales kinases au cours du développement chez la souris. RESULTATS. En général, on observe une augmentation de l'expression des protéines SR impliquées dans l'inclusion et une diminution de celles impliquées dans l'exclusion au cours du développement, ce qui est en accord avec le profil d'expression des isoformes de tau. Le rôle exact des kinases dans la régulation de l'activité des protéines SR et l'épissage de l'exon 10 reste à être déterminé, même si des corrélations sont observées.

48. DISTRIBUTION AND NEUROCHEMICAL FEATURES OF STRIATAL INTERNEURONS IN A MICE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

PETRYSZYN SARAH, Parent Martin and Parent André. Centre de recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Department of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine, Université Laval.

OBJECTIVES: The striatum is mainly composed of projection neurons, but also comprises a smaller number of interneurons. The importance of characterizing how those interneurons are altered in pathological conditions is increasingly recognized. Our study aims at describing the distribution and chemical phenotype of two subpopulations of striatal interneurons in normal and 6-OHDA-lesioned mice, an animal model of Parkinson's disease. METHODS: Striatal sections immunostained for ChAT, CR, NeuN and Ki-67 were scanned by means of a high-resolution confocal imaging system. The data were analyzed with stereological quantitative procedures, whereas the optical density of striatal VGlut3 immunoreactivity in normal and 6-OHDA-lesioned mice was estimated with the help of a Li-Cor scanner. RESULTS: The large (18-22 µm), multipolar, ChAT+ interneurons are distributed according to a clear rostro-caudal decreasing gradient. All ChAT+ interneurons express the vesicular glutamate transporter 3 (VGlut3). Immunoreactivity for VGlut3 is not significantly altered between 6-OHDA-lesioned mice and sham. None of the ChAT+ interneurons express CR, but two types of CR+ neurons were detected. The first type (T1) is composed of small (5-15 µm), round and intensely immunoreactive neurons. They display rostro-caudal and dorso-ventral decreasing gradients. Although they look immature, these cells do not express the proliferation marker Ki-67 nor the neuronal marker NeuN. The CR+ cells of the second type (T2) are ovoid (15-20 µm) and moderately immunoreactive. The density of CR+ interneurons does not change after 6-OHDA lesions. CONCLUSION: ChAT+ interneurons are more abundant, more widely distributed, and more uniform morphologically and neurochemically than CR+ interneurons. Striatal dopaminergic depletion following 6-OHDA lesions does not significantly alter VGlut3 in mice striatum. The absence of CR expression by ChAT+ interneurons highlights an important species difference between primates and rodents that should be taken into account when rodents are used to explore functions of the basal ganglia.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

49. RELATION ENTRE LA MORPHOMETRIQUE CORTICALE ET LES HABILETES LANGAGIERES

ROEHRICH-GASCON DIDIER^{1,2}, Small L. Steven³, et Tremblay Pascale^{1,2}. 1. Université Laval, Québec, Canada. 2. Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Québec. 3. University of California, Irvine, USA.

OBJECTIF: Examiner la relation entre la morphométrie du cortex cérébral et la performance à des tâches langagières. **MÉTHODES:** 21 adultes droitiers (moyenne 25±4.4 ans, 10 hommes) ont participé à cette étude. Pour chaque participant, un scan anatomique a été acquis avec un appareil IRM 3T GE (166 coupes, 1mm³, 256² mm matrix). Plusieurs tâches langagières furent utilisées au cours de l'expérience, incluant: (1) la fluence verbale sémantique, et (2) la capacité à générer des phrases à partir d'illustrations d'objets. À l'aide du logiciel Freesurfer, le crâne et les méninges ont été retirés des images IRM et la matière blanche segmentée de la grise. La matière grise a ensuite été découpée en 92 régions anatomiques. Pour chaque région, l'épaisseur corticale, la surface et le volume de matière grise ont été calculés et corrélés avec les mesures langagières (nombre de mots produits; nombre de phrases correctes). **RÉSULTATS:** Dans l'hémisphère gauche, une corrélation positive a été trouvée entre la fluence et la partie triangulaire du gyrus frontal inférieur ($r=.46$). Des corrélations négatives furent trouvées avec la fluence et la structure de plusieurs aires incluant la partie orbitale du gyrus frontal inférieur ($r=-.68$), l'épaisseur du sulcus frontal inférieur ($r=0.58$) et le volume de matière grise du gyrus insulaire long ($r=-.44$). Dans l'hémisphère droit, la fluence corrèle négativement avec l'épaisseur du gyrus insulaire long et court ($r=-.47$; $r=-.52$), et positivement avec l'épaisseur du gyrus frontomarginal ($r=.49$). La génération de phrases est, dans l'hémisphère gauche, positivement corrélée avec plusieurs aires, incluant la surface et le volume du sillon post central ($r=.60$; $r=.53$) et l'épaisseur du gyrus frontal supérieur médian rostral ($r=0.51$), et négativement avec l'épaisseur du gyrus supramarginal ($r=-0.48$). Dans l'hémisphère droit, elle corrèle positivement avec l'épaisseur, la surface et le volume du sulcus frontomarginal ($r=.46$; $r=.73$; $r=.64$), et négativement avec l'épaisseur de l'isthmus du gyrus cingulaire ($r=-.47$). **CONCLUSION:** La structure de plusieurs aires frontales et pariétales est associée aux performances langagières, surtout dans l'hémisphère gauche. Malgré la présence de corrélations positives, on note aussi la présence de corrélations négatives indiquant que « plus » n'est pas toujours « mieux ».

50. IMPACT DES MINÉRALOCORTICOÏDES, GLUCOCORTICOÏDES ET HORMONES THYROÏDIENNES SUR LE DÉVELOPPEMENT RESPIRATOIRE DE LITHOBATES CATESBEIANUS

ROUSSEAU JEAN-PHILIPPE, Kinkead Richard. CHUQ, Hôpital Saint-François d'Assise, Département de médecine, Université Laval.

OBJECTIFS : L'émergence de la respiration aérienne au cours du développement de *Lithobates catesbeianus* demande d'importants changements au niveau du circuit cérébral qui génère et régule le rythme respiratoire. La métamorphose étant influencée par différentes hormones telle que les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes ainsi que les hormones thyroïdiennes, nous avons testé l'hypothèse proposant qu'exposer le cerveau à ces hormones augmenterait le rythme respiratoire aérien fictif chez les têtards de *Lithobates catesbeianus*. **MÉTHODES:** Nous utilisons une technique d'isolation du tronc cérébrale qui est ensuite placé dans une bouteille contenant du liquide céphalorachidien artificiel oxygéné ainsi que l'aldostérone (100nM), la corticostérone (100nM), l'hormone T3 (100nM) ou une combinaison de deux des composantes précédentes. Afin d'observer l'effet des hormones, nous enregistrons l'influx nerveux des nerfs menant aux muscles responsables de la respiration avant et après l'exposition. **RÉSULTATS :** Les résultats préliminaires démontrent une augmentation importante de la respiration aérienne lors de l'application de l'aldostérone en synergie avec l'hormone T3. **CONCLUSION :** Les tests actuels se font sur les hormones en utilisation individuelle ainsi que sur la synergie de la corticostérone et l'hormone T3.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

51. THE ROLE OF TDP-43 IN BRAIN RESPONSE TO INJURIES

SAISAMPATH T, Senthil Krishnasamy, Yuan Cheng Weng, Frederic Calon and Jasna Kriz. Research Centre of Institut universitaire en santé mentale de Québec, CHUQ Research Centre (Pavillon CHUL).

Introduction: Ischemic stroke is the third leading cause of death in western industrialized countries and at present clinical treatments remain poorly effective. Experimentally and clinically, stroke is followed by acute and prolonged inflammatory responses and more over patients surviving with the stroke will carry a major risk factor for development of Alzheimer's style dementia in the life. The biological role of TDP43 in the brain is yet to be understood and it has been detected recently in pathological inclusions in the cytoplasm and nucleus of both neurons and glia of ALS and front temporal dementia as well as in Alzheimer's disease suggesting a role in inflammation induced neurodegeneration. To address this issue we have developed TDP-43A315T (transgenic) mouse model to investigate the role of TDP43 in the brain response to injuries. Methods: In vivo bioluminescence imaging: The images are taken using IVIS 200 imaging system and 25 min prior to the imaging session mice will administer with luciferine intraperitoneally (150mg/kg body weight). Immunohistochemistry: Brain samples of mice fixed in paraformaldehyde are sectioned and fixed on slides. The tissue specimens are washed with PBS(1X) for 3times and blocked using 1% bovine serum for 1 hr at room temperature. Primary antibody incubation is carried out overnight, followed by an exact Alexa Fluor 488 or 594 secondary antibodies for 2hr at room temperature. Finally sections are observed under microscope. 4. Protein analysis of the brain lysates by western blot. Results: 1. Immunohistochemistry data and Immuno blots reveals there is a deregulation of TDP-43 protein into the cytoplasm after stroke. In vivo imaging data shows there is an up-regulation of TLR2 response in TLR2-TDPA315T double transgenic mice. Conclusion: So in short, we would like to infer that as in other neurodegenerative disease like ALS, in stroke we found TDP 43 is mislocalising in to cytoplasm and further experiments are to be carried out to assess its role in inflammation induced neurodegeneration and to develop a therapy based on this protein as a target.

52. STRIATAL PROJECTION NEURONS OF THE D1 AND D2 TYPES ARE DIFFERENTIALLY ALTERED IN A MICE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

SANCHEZ MARIA GABRIELA, Bories Cyril, Gagnon Dave, De Koninck Yves, Beaulieu Jean-Martin, Parent André, Parent Martin Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Department of psychiatry and neuroscience, Faculty of medicine, Université Laval, Quebec City, QC, Canada.

OBJECTIVE: Parkinson's disease involves a progressive loss of substantia nigra pars compacta neurons resulting in a decrease of striatal dopaminergic innervation. Such denervation is known to differentially affect striatal projection neurons expressing dopaminergic receptors of the D1 type and which are involved in the direct pathway, compared to those expressing the D2 type at the origin of the indirect pathway. The specific consequences of such denervation on fine dendritic processes being poorly known, we attempted to characterize morphological changes of three different types of striatal projection neurons: the D1+, the D2+ and the D1+/D2+ medium spiny neurons, after dopaminergic denervation. METHODS: We used double transgenic BAC mice *Drd1a-tdTomato/Drd2-EGFP* allowing the identification of the direct and indirect striatal projection neurons based on their dopamine receptor content. Striatal dopaminergic denervation was induced by unilateral injections of 6-hydroxydopamine in the medial forebrain bundle. Cylinder test and immunohistochemistry staining of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter confirmed the extent of the lesion. Single-cell intraneuronal injections of Lucifer yellow combined to immunohistochemistry were applied to the D1+, D2+ and the D1+/D2+ striatal neurons. RESULTS: Our results indicate that the dopaminergic denervation causes a decrease in the total dendritic length of the D1+ and D2+ medium spiny projection neurons analyzed. On the lesioned side of the brain, spines density was increased along the dendrites of the D1+ striatal neurons and decreased on the D2+ neurons, compared to the intact side. No significant changes of spine density were detected along the dendrites of the D1+/D2+ medium spiny neurons. CONCLUSIONS: These results provide direct evidence for differential morphological alterations of D1 and D2 striatofugal neurons involved in the direct and indirect pathways, respectively, following dopaminergic denervation of the striatum that characterizes Parkinson's disease.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

53. LE MICROARN-132: SON IMPLICATION DANS LA RÉGULATION DU MÉTABOLISME DE LA PROTÉINE TAU

SMITH PASCAL, Hébert Sébastien. Centre de recherche du CHU de Québec, CHUL, Axe Neurosciences, Québec, Canada.

Introduction: Malgré plusieurs années d'études, il n'existe pas de traitement efficace pour la maladie d'Alzheimer et les causes exactes demeurent incomprises. Une des deux caractéristiques classiques de la maladie d'Alzheimer est la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les neurones dégénérants, constitués d'une forme anormale de la protéine Tau. Impliqués dans plusieurs maladies, les microARNs constituent une famille d'ARNs non-codants jouant un rôle important dans la régulation des voies biologiques et ont été démontrés essentiels au développement, à la maturation et au maintien de fonctions cérébrales. De plus, des études ont établi qu'il y avait des changements de microARNs spécifiques chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Nous avons démontrés que certains de ces microARNs, en particulier le microARN-132, peuvent altérer le métabolisme de Tau. Objectif: Comprendre le rôle du microARN-132 dans le développement la pathologie de Tau. Méthodologie: Un modèle murin où le microARN-132 est délété a été étudié. Les souris ont été sacrifiées à différents stades de vieillissement afin d'évaluer le métabolisme de Tau. Des anticorps dirigés contre des phospho-épitopes, des régions d'épissage alternatif de Tau ont été utilisés. L'épissage alternatif a été mesuré par PCR. Résultats: Nous avons démontré que le métabolisme de Tau est affecté (épissage, phosphorylation) en absence du microARN-132 in vivo. Ces changements supportent l'hypothèse que les fonctions du microARN-132 modulent le métabolisme de Tau dans le cerveau. D'autres expérimentations sont en cours pour comprendre la relation entre une perte de fonction du microARN-132, une régulation anormale de Tau et la neudégénérescence.

54. DÉPENDANCE DE L'ÂGE DANS L'ÉPILEPTOGENÈSE À LA SUITE D'UN MODÈLE DE TRAUMA CORTICAL CHEZ LA SOURIS

SOLTANI SARA, Seigneur Josée, Chauvette Sylvain, Timofeev Igor. CRIUSMQ.

OBJECTIVES: Traumatic brain injury is a major risk factor for epileptogenesis. Cortical trauma leads to paroxysmal activity within 24 hours in up to 80% of patients with penetrating wounds and stops within a 48-hour period. Epileptogenesis is a hidden process with unknown mechanisms leading to network reorganization resulting in the onset of spontaneous seizures (epilepsy). Because mechanisms of trauma-induced epileptogenesis (TIE) are unknown, there is no treatment to prevent epileptogenesis. Understanding and preventing TIE will prevent epilepsy. One reliable model is large undercuts of white matter that produces cortical deafferentation. We proposed that TIE is age-dependent because adult cats developed epilepsy in about 70% of cases, while young cats did not develop it. We aimed to establish this model in mice and to verify our hypothesis of age-dependent TIE. METHODS: The methodologies included aseptic surgeries, chronic electrographic recordings, and cortical undercut. We performed undercut in wild-type (C57/BL6) mice of different ages (young and old) under isoflurane anesthesia. Mice were implanted with LFP electrodes in different cortical areas and EMG for clear state of vigilance identifications. The electrographic activities of these mice were recorded continuously for at least two months or until they developed epilepsy. RESULTS: Young animals showed several interictal spikes (IS) in the first few days with very occasional seizures. Then, they displayed only occasional IS and no seizures. Old animals however showed few seizures and IS in the first few days post-surgery, and then seizures became recurrent after 2-3 weeks. Two types of seizure were observed in old animals, one type shows 2-3 Hz frequency and was associated with behavioral freezing; 8-10 Hz seizure frequency was associated with muscle jerks. CONCLUSIONS: These experiments showed the age-dependency of TIE as most of old animals developed epilepsy while young animals did not. More experiments will be needed to determine the critical age at which epilepsy begins to develop. We also plan to perform experiments in which we will use micro-stimulation (optogenetic) in old mice and test the hypothesis that stimulating the affected area will prevent the development of epilepsy.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

55. DÉVELOPPEMENT D'UN MICROSCOPE À GRANDE PROFONDEUR DE CHAMP POUR L'IMAGERIE FONCTIONNELLE DE NEURONES DANS DES ÉCHANTILLONS ÉPAIS

THÉRIAULT GABRIELLE, Castonguay Annie, McCarthy Nathalie et De Koninck Yves.

OBJECTIF : La microscopie à deux photons a révolutionné l'imagerie fonctionnelle cellulaire dans les tissus vivants. La très petite profondeur de champ de ces microscopes a l'avantage d'offrir un excellent sectionnement optique, mais elle limite par le fait même la vitesse d'acquisition dans un volume, en obligeant l'acquisition séquentielle des différents plans. **MÉTHODES :** Afin de surpasser cette limitation, nous avons récemment proposé une modification simple et rétro-compatible pour le microscope à fluorescence à deux photons par balayage laser, qui étend la profondeur de champ du système par l'intégration d'un axicon (lentille conique). Nous démontrons ici trois avantages significatifs de cette technique en utilisant des échantillons biologiques communément employés dans le domaine des neurosciences. **RÉSULTATS :** Premièrement, l'imagerie calcique dans une préparation de neurones cultivés sur lamelle de verre montre qu'une focalisation plus stable est obtenue, et ce sans compromettre la résolution transverse. Deuxièmement, le suivi d'activité neuronale dans une tranche aigue de cortex de souris démontre qu'il est possible d'effectuer des balayages volumétriques plus rapidement. Troisièmement, des neurones dans un échantillon fixé de cortex de souris ont été imagés en stéréoscopie avec seulement deux balayages du plan focal, prouvant que l'imagerie stéréoscopique est beaucoup plus simple et rapide, car le système conventionnel aurait nécessité de nombreux balayages suivis de calculs complexes. **CONCLUSION :** En combinant ces trois avantages avec la simplicité d'intégration dans les systèmes préexistants, le microscope à deux photons avec une profondeur de champ étendue devient un outil particulièrement intéressant pour les sciences de la vie en général.

56. LE MÉCANISME D'ACTION DU MONOPHOSPHORYL LIPID A (MPL) EN CONTEXTE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

THÉRIAULT PETER, ElAli Ayman, Rivest Serge. Centre de recherche du CHU de Québec - CHUL, Département de médecine moléculaire, Université Laval. Larocque Daniel. GlaxoSmithKline Vaccines.

OBJECTIF : La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par l'accumulation extracellulaire du peptide β -amyloïde ($A\beta$), formant des dépôts dans le parenchyme et la vasculature du système nerveux central (SNC). Des études ont suggéré que cette accumulation serait associée à un défaut dans le processus d'élimination de l' $A\beta$. Il a été proposé que la barrière hémato-encéphalique (BHE) jouerait un rôle crucial dans l'élimination des peptides d' $A\beta$, et conséquemment sur la réduction des dépôts dans le cerveau. ABCB1 est un transporteur de type « ATP-binding cassette » (ABC) exprimé du côté luminal de l'endothélium cérébral, qui contribue à l'élimination des éléments toxiques du SNC. Chez la souris APP/PS1, un modèle murin de la MA, le traitement chronique avec un dérivé détoxifié du Lipopolysaccharide (LPS), le Monophosphoryl Lipid A (MPL), a démontré une réduction des dépôts d' $A\beta$ au cerveau par l'activation du « Toll-Like Receptor 4 » (TLR4). Il est reconnu que les cellules endothéliales cérébrales expriment le TLR4. Dans cette étude, nous avons évalué l'effet du MPL sur la fonctionnalité de la BHE et son impact sur la réduction des dépôts d' $A\beta$ au SNC. **MÉTHODES :** Nous avons étudié par hybridations in situ et immunobuvardages, l'impact de l'administration systémique d'une seule dose de MPL sur l'activation de l'endothélium cérébral, ainsi que sur l'expression d'ABCB1 chez la souris WT et TLR4 KO. La fonctionnalité d'ABCB1 au niveau de l'élimination des peptides d' $A\beta$ a été évaluée en mesurant par ELISA les niveaux d' $A\beta_{42}$ se trouvant dans les homogénats de cerveau des animaux traités au MPL. **RÉSULTATS :** Six heures suivant l'injection systémique de MPL, nous avons observé une augmentation significative de l'expression de marqueurs d'activation de l'endothélium cérébral, ainsi que d'ABCB1 et ce, de façon TLR4-dépendante. De plus, une réduction de 54% des peptides d' $A\beta$ a été observée chez les animaux traités au MPL. **CONCLUSION :** Nos résultats démontrent un rôle jusqu'à maintenant inconnu de l'activation de TLR4 par le MPL au niveau de la BHE, pouvant ainsi contribuer à la détoxification du cerveau en éliminant les peptides d' $A\beta$.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

57. ETUDE DE LA PHOSPHORYLATION DE TAU DURANT LE VIEILLISSEMENT CHEZ UN MODELE MURIN

TRUCHETTI GEOFFREY, Bezeau François, Bretteville Alexis, Julien Carl, Morin Françoise, Petry Frank, Planel Emmanuel. Centre Hospitalier de l'Université Laval, Axe Neurosciences.

OBJECTIF : L'âge est considéré comme le plus grand facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (MA) d'origine sporadique. Tau est une protéine liée aux microtubules, qui se trouve sous forme agrégée et hyperphosphorylée chez les patients atteints de la MA. La présence de tau pathologique est corrélée à la démence dans le cadre de la MA. Notre objectif est de comprendre l'impact du vieillissement sur la phosphorylation de tau et ses mécanismes en utilisant un modèle murin triple transgénique (3xTg) de la MA qui montre des changements histopathologiques similaires aux patients atteints de MA. L'hypothèse est que le vieillissement induira une accumulation graduelle de tau hyperphosphorylée, induite par une dérégulation des kinases et des phosphatases, et ce de façon plus marquée chez les souris 3xTg que chez des souris de génotype sauvage (WT). MÉTHODE : Des souris 3xTg homozygotes ont été comparées à des souris WT à différents âges : 3, 6, 12 et 18 mois. L'étude de l'état de phosphorylation de tau, ainsi que de la présence et de l'activité des kinases et phosphatases habituellement impliquées dans la phosphorylation de tau, au niveau du cortex, s'est fait par Western Blot. La présence de divers marqueurs de l'inflammation a aussi été étudiée. RÉSULTATS : Les résultats préliminaires suggèrent une augmentation de la phosphorylation de tau à plusieurs épitopes dès 12 mois, et cela de façon plus marquée chez les 3xTg. Parmi les kinases une augmentation de GSK3b a été observée à partir de 18 mois, donc après l'apparition de tau hyperphosphorylée. Parmi les phosphatases une diminution de PP2A a été observée dès 12 mois. Aucune différence n'a été observée entre les souris WT et 3xTg, que ce soit pour les phosphatases ou les kinases. Parmi les marqueurs de l'inflammation, seul GFAP semble augmenter avec l'âge. CONCLUSION : Au cours du vieillissement, tau est hyperphosphorylée et cela de manière plus importante chez les souris 3xTg. Cependant les mécanismes sous-jacents ne semblent pas faire intervenir uniquement les kinases et phosphatases habituellement impliquées, bien que GSK3b et PP2A puissent intervenir. D'autres analyses devront être réalisées afin de trouver un mécanisme qui expliquera l'augmentation de tau hyperphosphorylée chez les 3xTg.

58. THE NEW TYPE OF LONG-RANGE PROJECTION INHIBITORY NEURONS IN THE MOUSE HIPPOCAMPUS

TYAN LEONID¹, Biro Szabi², Detzner Kristina², Somogyi Peter², Topolnik Lisa¹. ¹Axis of Cellular and Molecular Neuroscience, CRIUSMQ, Université Laval, Québec, Canada. ²MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Dept. of Pharmacology, University of Oxford, UK.

GABAergic long-range projection cells provide coordinated communication between different cortical areas. Disturbances at the level of network synchronization are associated with several disorders, including schizophrenia, epilepsy and depression. Previous investigations described 3 populations of long-range projection GABAergic cells in the CA1 hippocampal oriens-alveus: 1) somatostatin- and predominantly mGluR1a – positive neurons that project to the subiculum, other cortical areas, and the medial septum; 2) other neurons in the stratum oriens, including somatostatin-negative ones with yet unknown terminal zone; 3) trilaminar cells that project to the subiculum and other cortical areas but not the septum. Using a combination of patch-clamp electrophysiology, immunohistochemistry and light and electron microscopy (EM), we found a novel population of double projection cells in the stratum oriens-alveus of CA1 hippocampal region. These cells have horizontally oriented soma with axon projecting to the subiculum and the CA3 region of the hippocampus. They are positive for vasoactive intestinal polypeptide (VIP), the muscarinic receptor 2, and a half of them express also the neuropeptide Y. Preliminary EM analysis revealed the dendrites of GABAergic interneurons as the preferential postsynaptic target of long-projecting VIP-positive neurons in the CA1 oriens-alveus. VIP-positive long-range projection neurons had regularly spiking firing pattern. Finally, specific differences in the membrane properties were found between the NPY+ and NPY- subtypes of these cells. Hence, this population of inhibitory neurons represents a novel type of long-range projection cells in hippocampus. Future experiments will be required to reveal their role in the coordination of network activity between different cortical regions and to determine their functional role in network computations.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

59. EXPRESSION OF HUMAN APOLIPOPROTEIN E E4 REDUCES UPTAKE AND ACCUMULATION OF DOCOSAHEXAENOIC ACID IN THE BRAIN OF MICE

VANDAL MILÈNE 1,2; Dal Pan Alexandre 1,2; Alata Wael 1; Tremblay Cyntia 1; Rioux-Perreault Christine 3; Salem Jr Norman 4; Calon Frédéric 1,2; Plourde Mélanie 2,3. 1-Centre de recherche du centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL), Québec, QC, Canada. 2-Institut des Nutraceutiques et des Aliments Fonctionnels, Université Laval, Québec, Canada. 3-Centre de recherche sur le vieillissement, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada. 4-Nutritional Lipids, DSM Nutritional Products Inc., Columbia, USA.

Background: Benefits from long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 LC-PUFA) are absent in people carrying the allele $\epsilon 4$ of the apolipoprotein E gene (APOE4), the most important genetic risk factor for sporadic AD. We thus postulated that deleterious effect of APOE4 in AD stems from impaired n-3 LC-PUFA transport and bioavailability. Methods: To test this hypothesis, we evaluated plasma and brain fatty acid profiles and uptake of n-3 LC-PUFA through the blood-brain barrier in APOE-targeted replacement mice, expressing either human APOE2, 3 or 4. Results: The percentage of docosahexaenoic acid (DHA) in cortex fatty acids was 9% lower in 13-month-old APOE4 compared to age-matched APOE2 mice ($p < 0.01$). In contrast, plasma level of DHA was 34% higher in APOE4 mice compared to APOE2 mice, possibly due to a reduced tissue distribution. Finally, in situ perfusion experiments revealed 18% and 24% lower brain uptake of DHA in 4 and 13 month-old APOE4 mice compared to APOE2 mice the same age. Conclusion: Our results suggest that expression of APOE4 disturbed brain DHA uptake, thereby limiting the accumulation of DHA in cerebral tissues. These data provide a mechanistic explanation for the lack of benefit of n-3 LCPUFA in APOE4 carriers on cognitive function and the risk of AD.

60. SPÉCIFICATION FONCTIONNELLE DES RÉGIONS ASSOCIÉES À LA MENTALISATION : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES EN IRMf

VISTOLI DAMIEN; Lavoie Marie-Audrey; St-Hilaire Patrick; Jackson Philip L.; Achim Amélie M. IUSMQ & CIRRS.

OBJECTIF: La mentalisation désigne notre capacité à comprendre les états mentaux d'autrui (comme les intentions) de façon contextualisée. Le cortex préfrontal médian (mPFC), les jonctions temporo-pariétales (TPJ), les pôles temporaux (TP) et le précunéus (PC) sont activés lors de tâches de mentalisation. Cependant, il reste à déterminer si ces régions reflètent le traitement d'une information sociale (facteur « social ») ou bien notre capacité, sollicitée lors de nos interactions sociales quotidiennes, à réévaluer notre première inférence sur la base de nouvelles informations contextuelles (facteur « contexte »). Nous présentons ici les premiers résultats d'une étude en IRMf visant à clarifier cette question. METHODE: La tâche REMICS (Réévaluation de l'État Mental par Intégration Contextuelle en situation Sociale) se base sur la présentation de cours scénarios en deux temps. Le premier décrit soit l'action intentionnelle d'un personnage (condition sociale), soit un événement physique (condition physique). Le deuxième présente un élément contextuel manipulé de sorte qu'il force le participant à réévaluer son inférence initiale (modulation) ou bien qu'il renforce cette dernière (confirmation). À ce jour, 6 participants sains (âge moyen : 22 ans ; 4 hommes) ont réalisé cette tâche en IRMf. RESULTATS: L'analyse séparée des facteurs « social » (social>physique) et « contexte » (modulation>confirmation) révèle que l'activation du PC et des TP est spécifiquement liée au facteur « social ». Au sein du mPFC et de la TPJ bilatérale, on retrouve une dissociation ventro-dorsale où les parties ventrales semblent spécifiques au facteur « social » et les parties dorsales au facteur « contexte ». Seule la TPJ bilatérale présente un recoupement entre les deux facteurs. Le cortex préfrontal latéral droit semble être plus spécifique au facteur « contexte ». CONCLUSION: Nos premiers résultats supportent l'hypothèse d'une dissociation des processus impliqués dans le traitement des informations sociales et de la modulation contextuelle lors de la mentalisation. À plus long terme, ces connaissances permettront de mieux spécifier le trouble de la mentalisation retrouvé dans certaines psychopathologies comme la schizophrénie.

Services à la communauté scientifique

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

61. PLATEFORME D'OUTILS MOLECULAIRES CRIUSMQ

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.

62. PLATEFORME DE TRI CELLULAIRE

Isabelle Labonté, Yves DeKoninck. Centre de recherche de l'IUSMQ, Centre de neurophotonique, Université Laval.

La plateforme de tri cellulaire du centre de recherche de l'IUSMQ se spécialise dans l'analyse et le tri de neurones et de cellules isolées du système nerveux. Ces diverses sous-populations cellulaires peuvent être étudiées selon leurs propriétés physiques (taille, complexité intra-cellulaire) et optiques (présence de marqueurs fluorescents), et finalement triées. Nous utilisons un trieur BD-FACSAriaII capable de détecter 12 paramètres simultanément, dont 10 différents fluorochromes. En plus de l'opération de l'appareil, nous offrons un service de consultation pour :

- l'élaboration des protocoles reliés à la dissociation de tissus,
- le marquage immunocytochimique,
- le choix des lasers et fluorochromes,
- le tri cellulaire,
- l'analyse des résultats (2 logiciels disponibles : DiVA et FlowJo) et
- la production de figures (articles scientifiques ou demandes de subvention).

<http://neurophotonics.ca/fr/facs>

