



Programme et résumés des présentations

Pavillon Desjardins-Pollack
Université Laval

La 8e Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval

24 novembre 2014, Pavillon Desjardins-Pollack

Bienvenue à la 8e Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval! Cette rencontre annuelle s'adresse aux étudiants, stagiaires postdoctoraux, professeurs et cliniciens du réseau de l'Université Laval impliqués dans la recherche en neurosciences et 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) qui s'est donné comme objectif principal la promotion de la recherche et la formation des jeunes chercheurs en neurosciences dans le réseau de l'Université Laval. Il se veut un lieu d'interactions et de collaborations actives entre chercheurs œuvrant dans différents secteurs des neurosciences, de la neurologie, de la neurochirurgie, de la psychologie et de la psychiatrie.

Le programme de la Journée comprend des présentations orales données par des professeurs 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, IUSMQ, CIRRIIS et IUCPQ) du réseau des neurosciences de l'Université Laval.

Cette année, notre programme comprend également une session consacrée au projet international « Big Brain » qui a produit une image 3D d'un cerveau humain à une résolution de 20µm. Autre innovation cette année, deux vignettes cliniques en neurologie et en psychiatrie, dans lesquelles des patients viendront témoigner de leur vécu et de l'impact de la recherche sur leur vie, seront présentées.

L'organisation de cette journée a bénéficié du soutien du CTRN, du CHU de Québec, de l'IUSMQ, de la Coop Zone/Apple, ainsi que des compagnies Zeiss, ESBE Scientific, Fisher Scientific, Magstim, MédiMabs et Nikon.

Bonne journée à toutes et à tous !

Francesca Cicchetti, Martin Parent, Frédéric Calon, Pascale Tremblay
Comité organisateur



La 8e Journée de la recherche en neurosciences et santé mentale de l'Université Laval

24 novembre 2014

Comité organisateur

Francesca Cicchetti

Professeure de la Faculté de médecine et chercheure au CHU de Québec

Martin Parent

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

Frédéric Calon

Professeur de la Faculté de pharmacie et chercheur au CHU de Québec

Pascale Tremblay

Professeure de la Faculté de médecine et chercheure à l'IUSMQ

Soutien logistique

Alma Posvandzic

Programme de la Journée

8h00-8h30 Arrivée et inscription

8h30-8h35

Mot de bienvenue du **Dr Frédéric Calon**, au nom du comité organisateur

8h35-8h50

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

8h50-9h00

Allocution de la **Dre Lucie Germain**, vice-doyenne à la recherche et aux études supérieures de la Faculté de médecine

9h00-9h30

Dr Abid Oueslati, CHU de Québec

Role of phosphorylation in the modulation of α -synuclein degradation and toxicity: implications for Parkinson's disease pathogenesis and therapies

9h30-10h00

Dre Anna Lomanowska, CRIUSMQ

The function of touch in the biological embedding of social experience

10h00-10h20 Pause café

10h20-11h00

Présentations orales, 5 étudiants gradués, (6 min + 3 min) :

Audrey Chabrat, étudiante au doctorat en neurobiologie, CRIUSMQ

Mécanismes moléculaires et cellulaires régulant la formation du circuit dopaminergique

Simon Chamberland, étudiant au doctorat en neurobiologie, CRIUSMQ
Intégration et encodage de l'activité neuronale dans les circuits de l'hippocampe

Melody Courson, étudiante au doctorat en médecine expérimentale, CRIUSMQ
Impact de facteurs linguistiques sur la modulation de l'activité motrice manuelle lors de la perception de phrases d'actions manuelles

Theresa Wiesner, étudiante au doctorat en biophotonique, CRIUSMQ
Le rôle des sites pré- et post-synaptiques dans la potentialisation à long-terme de la transmission synaptique au cours du développement

11h00-12h00

Dr Alan Evans, conférencier d'honneur, Université McGill
BigBrain: A high-resolution 3D post-mortem brain atlas

12h00-14h00 Boîtes à lunch et présentations par affiches

14h00-16h30

Vignettes cliniques :

Dr Marc-André Roy
Dre Emmanuelle Pourcher

16h30 Remise des prix et cocktail

Présentations par affiche :

Résumés

(par ordre alphabétique du premier auteur)

Présentations par affiche

Grand Salon, Pavillon Pollack

1. EFFECTS OF APOLIPOPROTEIN APOE4 ON THE MORPHOLOGY AND FUNCTIONS OF THE MURINE BLOOD-BRAIN BARRIER

ALATA WAEL 1-2, Vandal Milène 1-2, Calon Frédéric 1-2. 1-Faculty of Pharmacy, Université Laval, Québec; 2-Neurosciences Axis, Centre de recherche du CHU de Québec, Québec.

The blood-brain barrier (BBB) is a dynamic and biological barrier, which physically separates the blood from the central nervous system (CNS). Several 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. OBJECTIVE: Verify the hypothesis that $\epsilon 4$ allele exerts a pathogenic role by affecting the functional and morphological properties of the BBB. METHODS: The quantitative in situ brain perfusion technique, immunofluorescence and Western Blotting were used in this study. RESULTS: We first found lower (13.0 – 17.0%) brain transport coefficient (Clup) of [3H]-diazepam in APOE4 mice at 4 and 12 months, compared to APOE2 and APOE3 mice, reflecting a decrease of cerebral vascularization. Accordingly, results from immunofluorescence experiments revealed reduced cerebral vessel density (26 and 38%) and thinner basement membrane (30 and 35%) in 12-month-old APOE4 mice compared to APOE2 and APOE3 mice, suggesting vascular atrophy. In addition, APOE4 mice displayed a 29% reduction of [3H]-D-glucose transport through the BBB compared to APOE2 mice without significant changes in the expression of its transporter GLUT1 in brain capillaries. However, an increase of 41.3% of RAGE was found in brain capillaries of 12-month-old APOE4 mice compared to APOE2 without significant changes of LRP1. CONCLUSIONS: Profound divergences were observed between APOE genotypes at the cerebrovascular interface. Further investigations are needed to determine whether these allele-specific BBB anomalies contribute to the development of AD.

2. COMPARATIVE STUDY OF MYELINATED FIBER BUNDLES WITH POLARIZED LIGHT IMAGING UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

KAREN BAKHSHETIAN¹, GURGEN MELKONYAN², MARTIN PARENT¹, TIGRAN GALSTIAN², ARMEN SAGHATELYAN¹.
¹CRIUSMQ, ²COPL, Université Laval.

OBJECTIVE : Polarized Light Imaging (PLI) is a method that allows for label-free analysis of anisotropic structures in brain tissue and can be used for analysis of myelinated fiber bundles. Here we first attempted to apply PLI on the mouse histological brain sections to create a map of anisotropic structures using cross-polarizer transmission light. Then we implemented PLI for comparative study of histological sections of human postmortem brain samples under normal and pathological conditions, such as Parkinson's disease (PD). Although it is known that unmyelinated and sparsely myelinated axons are affected in PD, the knowledge about myelinated axons is still incomplete. METHODS : To obtain detailed map of mouse brain in polarized light, the brains were serially cut into 100 μ m-thick coronal, sagittal and horizontal sections. Each section was imaged with crossed linear polarizers oriented at 0°, 30° and 60° from X axis of the imaging stage of microscope. These three mosaic images were either color coded for fiber orientation analysis or stacked into average intensity projection for fiber intensity analysis. Imaging of postmortem human brain samples derived from healthy and PD patients was performed at anterior (pre-commissural) level of the striatum. For assessment of myelinated fiber bundles we produced 17 high-resolution PLI datasets of brain tissue samples derived from 4 patients with PD and 4 control subjects. RESULTS : Imaging the coronal, sagittal and horizontal sections of mouse brain allowed us to create a false color-coded fiber orientation map under polarized light. In human brain datasets for both control and PD groups we measured the pixel intensities in myelin-rich subregions of internal capsule and normalized these to non-myelinated background signal from putamen and caudate nucleus. Quantification of intensities revealed a statistically significant reduction of fiber intensity of PD compared to control subjects (2.801 \pm 0.303 and 3.724 \pm 0.07 respectively; *p < 0.05). CONCLUSION : Our study confirms the validity of PLI method for visualizing myelinated axonal fibers. This relatively simple technique can become a promising tool for study of neurodegenerative diseases where labeling-free imaging is an important benefit.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

3. ÉRYTHROPOÏÉTINE CÉRÉBRALE COMME STIMULANT RESPIRATOIRE

BALLOT ORLANE, Soliz Jorge, Joseph Vincent. Centre de recherche CHU de Québec, Hôpital Saint-François d'Assise, Université Laval, Québec.

INTRODUCTION : L'Érythropoïétine (Epo) agit au niveau du système nerveux central comme stimulant respiratoire en situation d'hypoxie sévère. L'inhibition de l'Epo endogène par son antagoniste (recepteur soluble de l'Epo; sEpoR) supprime l'acclimatation ventilatoire en hypoxie chronique, mais nous ignorons si l'Epo est un stimulant respiratoire endogène chez le nouveau-né et chez l'adulte, et s'il est spécifique au sexe. **METHODES :** Des souris âgées de 9 jours et des adultes âgés de 3 mois ont reçu une injection intracisternale de sEpoR ou d'un contrôle (BSA 0.1%+PBS 1X). 24 heures après cette injection, nous enregistrons la fréquence respiratoire (Fr), le volume courant (Vt), le débit ventilatoire ($Ve = Fr \times Vt$) et la consommation d'O₂ (VO₂) par plethysmographie chez l'animal éveillé et non contraint. Après une période en normoxie les animaux sont exposés à une hypoxie modérée (12 -10% O₂) et à une hypoxie sévère (6% O₂), 10 minutes chaque. **RESULTATS :** Chez les nouveau-nés, en normoxie, l'injection de sEpoR induit une diminution du Ve, avec une diminution de Fr chez les femelles et une diminution du Vt chez les mâles. Lors d'hypoxie modérée, le ratio Ve/VO_2 est diminué chez les nouveau-nés ayant reçu une injection de sEpoR chez les deux sexes. Lors d'hypoxie sévère, les nouveaux-nés ayant reçu l'injection de sEpoR montrent des signes de dépression respiratoire, d'asphyxie (gasping) et un taux de mortalité très élevés chez les mâles (15 décès /18 animaux), comme chez femelles (8 décès /10 animaux). Chez les adultes, l'injection de sEpoR réduit Ve chez les mâles et les femelles, réduit Fr chez les femelles, et tend à réduire Vt chez les mâles. Lors d'hypoxie modérée, Ve/VO_2 est diminué chez les mâles traités avec sEpoR mais pas chez les femelles. Lors de l'hypoxie sévère, aucune mortalité n'est observée. **CONCLUSIONS :** L'injection de sEpoR produit une diminution de Ve en normoxie et une forte dépression respiratoire entraînant le décès en hypoxie sévère chez les nouveau-nés. L'Epo endogène est donc un puissant stimulant respiratoire chez le nouveau-né et chez l'adulte. Des effets spécifiques au sexe sont présents en normoxie chez l'adulte et le nouveau né, et en réponse à l'hypoxie chez l'adulte uniquement.

4. MOUSE MODEL FOR CELL-TYPE SPECIFIC MICROGLIA MOLECULAR PROFILE ANALYSIS IN ALS

LOUIS-CHARLES BÉLAND, Hejer BOUTEJ, Mathieu GRAVEL, Mélanie LALANCETTE-HÉBERT, Jasna KRIZ. CRIUSMQ, Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Laval.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a late-onset neurodegenerative disease that causes the loss of upper and lower motor neurons in the spinal cord. The death of those neurons leads to paralysis and death of the patient from respiratory failure 3 to 5 years after the diagnosis. Superoxide dismutase Cu/Zn (SOD1) was the first protein to be genetically linked to ALS and is responsible of 20% of the familial ALS cases of (2% of ALS cases). The motor neuron death is accompanied with an inflammatory response from microglia. Previous study has shown that microgliosis in late-stage ALS in spinal cord differs greatly from microgliosis in other CNS tissue, from microgliosis before the ALS onset and from microglia activated with LPS. Generating a transgenic mice model for cell-type specific molecular profile analysis of microglia and using translating ribosome affinity purification (TRAP) would allow us to determine what makes the difference in the activation of lumbar spinal cord microglia in late-stage ALS at the proteomic level. This will be done by immunoprecipitating ribosomes specifically expressed in microglia under the reporter gene of CD11b and sequencing both transcriptome and proteome.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

5. IMPACT CLINIQUE DE TEP-FDG REPETEES DANS UNE CLINIQUE DE MEMOIRE DE 3E LIGNE

BERGERON DAVID, Verret Louis, Bouchard Rémi W., Poulin Stéphane, Houde Michèle, Fortin Marie-Pierre, Laforce Robert Jr. Clinique Interdisciplinaire de la Mémoire, Hôpital de l'Enfant-Jésus.

OBJECTIF: Le diagnostic des démences est un défi ardu, particulièrement pour les démences atypiques (DA), qui, contrairement à la maladie d'Alzheimer (MA), se présentent par des troubles non-mnésiques. L'incertitude diagnostique dans les DA retarde considérablement la prise en charge et le traitement des patients. Récemment, la tomographie par émission de positron marquée au 18F-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) a été montrée utile dans le diagnostic des DA, réduisant significativement le nombre de diagnostics incertains et menant à un traitement précoce. Toutefois, quand l'incertitude diagnostique persiste après une investigation extensive et une première TEP-FDG, peu d'études guident les cliniciens quant aux prochaines étapes à suivre. Nous avons donc évalué rétrospectivement l'impact clinique de répéter la TEP-FDG dans une clinique de mémoire de 3e ligne. **MÉTHODE:** Deux neurologues cognitifs expérimentés (LV, RWB) ont évalué rétrospectivement les dossiers de 59 patients ayant passé ≥ 2 TEP-FDG à la Clinique Interdisciplinaire de la Mémoire (CIME), se prononçant sur leur diagnostic différentiel et degré de certitude aux rencontres précédent (preTEP2) et suivant (post-TEP2) directement la deuxième TEP-FDG. Nous avons évalué si la deuxième TEP-FDG entraînait un changement de traitement, de diagnostic ou de degré de certitude. **RÉSULTATS:** La deuxième TEP-FDG a permis de réduire de nombre de diagnostic incertain de 80% à 34%, entraînant un changement de diagnostic chez 24% des patients et un changement de traitement chez 22%. **CONCLUSION:** En face d'une démente atypique dont l'investigation extensive comprenant une première TEP-FDG est non-concluante, répéter la TEP-FDG permet de clarifier le diagnostic et ainsi d'amorcer le traitement plus tôt.

6. EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LE CONTRÔLE MOTEUR ORO-FACIAL ET MANUEL

BILODEAU-MERCURE, MYLÈNE, Kirouac, Vanessa, Langlois, Nancy, Ouellet, Claudie, Tremblay, Pascale. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Université Laval.

OBJECTIFS : Le vieillissement est associé à de nombreux changements aux niveaux cognitif et moteur. Il existe toutefois peu de données sur le contrôle moteur de la parole dans le vieillissement. Ce projet de recherche porte donc sur l'étude du vieillissement de la parole, et plus particulièrement sur le vieillissement de la capacité à produire des séquences de sons de différents niveaux de complexité. Ce projet s'intéresse également aux relations qui existent entre le vieillissement de différents actes moteurs fins : la production de la parole, la production de mouvements oro-faciaux (par exemple, tirer la langue, rire ou sourire) et la production de mouvements manuels, ainsi qu'à la manière dont ces relations évoluent avec l'âge. **MÉTHODES :** 81 participants (29 hommes) en santé âgés de 18 à 93 ans, séparés en quatre groupes d'âge, ont participé à cette étude. Les participants ont rempli un questionnaire d'information personnelle et ont ensuite effectué un test d'auto-évaluation de l'humeur, un test de préférence manuelle ainsi qu'un test cognitif (MOCA). Durant la tâche, ils ont produit des séquences de syllabes, de mouvements oro-faciaux ou de mouvements des doigts. Les séquences à produire étaient présentées aux participants visuellement ou auditivement et étaient (1) simples, c.-à-d. composées d'au moins deux éléments identiques (ex. : krik, krik, krik ou krik krik drad) ou (2) complexes, c.-à-d. composées d'éléments différents (kirk, drad, broub). Le pourcentage d'erreur par séquence a été calculé. **RÉSULTATS :** Les résultats démontrent que le pourcentage d'erreur augmente avec l'âge et l'augmentation en complexité d'une séquence pour les syllabes et les mouvements oro-faciaux. Pour ces types de séquence, il y a une interaction entre l'âge et la complexité. Par contre, il n'y a pas d'effet d'âge ou de complexité pour les mouvements de doigts. La modalité auditive est moins bien réussie pour les mouvements oro-faciaux tandis que le contraire se produit pour les deux autres tâches. **CONCLUSION :** Ces résultats démontrent que les habiletés motrices oro-faciales et langagières se dégradent avec l'âge et que plus une séquence est complexe, plus la performance est affectée par l'âge.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

7. THE DARK CELLS OF THE BRAIN: A NEW MICROGLIAL PHENOTYPE?

BISHT KANCHAN and Tremblay Marie-Eve. Centre de recherche du CHU de Québec and Université Laval.

OBJECTIVE: These past few years have witnessed a revolution in our understanding of microglia, especially since their roles in non-pathological conditions have started to unravel. These cells were shown to actively maintain health, providing further insight into their long-known involvement with diseases. **METHODS:** To study the roles of microglia in Alzheimer's disease, we examined their changes in phenotype in the APP-PS1 mouse model of A β deposition using transmission electron microscopy. **RESULTS:** Our analysis revealed the prevalence mysterious "dark" cells with ultrastructural features of microglia, particularly their size, shape, heterochromatin pattern, and interactions with neurons and synapses, which had never been documented to our knowledge. These cells show signs of oxidative stress like a condensed, electron-dense cytoplasm and nucleoplasm making them look as "dark" as mitochondria. These cells often associate with blood vessels and look quite different from macrophages derived from the periphery. They are extremely active, typically reaching for synaptic clefts, while encircling axon terminals and dendritic spines with their highly ramified and thin processes. To better precise the nature of these cells and determine whether they are a special microglial phenotype, we performed immunostaining. Dark cells are negative for both astrocytic and oligodendrocytic markers. They do not stain for MHC-II and only slightly for IBA1. However, they strongly express CD11b, particularly in their processes encircling synaptic elements. Analysis of P2RY12 staining, a microglia-specific marker, is underway. **CONCLUSION:** Besides the APP-PS1 mice, so far we have only seen these mysterious cells during aging, in a mouse model of Huntington disease, and in the CX3CR1 knockouts. We are now characterizing their interactions with synapses in details to measure the importance of their contribution to neuronal circuit remodeling in various contexts of health and disease.

8. EFFETS DE LA STIMULATION SPINALE MÉDULLAIRE SUR LES PERCEPTIONS SENSORIELLES DE PATIENTS ATTEINTS DE DOULEUR CHRONIQUE: REVUE SYSTÉMATIQUE

BORDELEAU MARTINE, Cottin Sylvine, Prudhomme Michel. Centre de recherche du CHU de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus, Axe Neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval.

OBJECTIF : La stimulation spinale médullaire (SSM) est une technique de neuromodulation réversible et peu invasive employée pour le traitement de la douleur chronique liée à diverses pathologies. Bien que cette thérapie se soit avérée efficace pour traiter les cas de lombosciatalgie chronique post-chirurgicale ou de syndrome douloureux régional complexe, ses impacts directs sur le système de perception sensorielle demeurent incompris. Le but de cette revue est de synthétiser les connaissances actuelles concernant les effets de la SSM sur les seuils de perception sensorielle de patients atteints de douleur chronique. **MÉTHODES :** Une revue de littérature systématique a été effectuée en suivant les lignes directrices Cochrane. La recherche d'articles et de résumés pertinents a été réalisée dans toutes les langues à partir des bases de données suivantes : Cochrane, Cinahl, Embase, Medline et Web of Knowledge. Les études incluses comprenaient une majorité de participants adultes (>80%) ayant reçu un diagnostic clinique associé à la douleur chronique. Ces études devaient rapporter la quantification de seuils sensoriels lors d'une intervention associée à la SSM quel que soit le type de fibre testé et la nature du stimulus. Tous les types d'études étaient éligibles. Deux examinateurs indépendants ont sélectionné les études admissibles, puis ont procédé à l'extraction des données et l'évaluation de risques de biais. **RÉSULTATS :** Des 1011 études recensées, 22 répondaient aux critères de sélection et furent analysées. Ces études publiées entre 1967 et 2014, totalisent 434 patients souffrant de douleur chronique. Les études sélectionnées incluent 15 conditions chroniques douloureuses et regroupent l'évaluation de 20 types de stimuli différents. **CONCLUSIONS :** En raison des différences dans les diagnostics étudiés, les seuils évalués et les procédures expérimentales utilisées, il est difficile de cerner les tendances des effets de la SSM sur la perception de seuils sensoriels. Des études de perception avec une clientèle plus ciblée et une méthodologie standardisée seront nécessaires afin de mettre évidence ces tendances.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

9. BILINGUAL LEXICAL SELECTION AS A DYNAMIC PROCESS: THE EFFECT OF LANGUAGE CONTEXT

BOUKADI, MARIEM¹; Wilson, Maximiliano A.^{1, 2}. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ)¹, Département de réadaptation², Université Laval.

OBJECTIVES: The lexical selection process in bilingual spoken word production remains a matter of debate. According to one view this competitive process is language-specific, while another holds that it is language-nonspecific (i.e., lexical competition is cross-linguistic). A third view postulates that the lexical selection process is dynamic and may function as language-specific or nonspecific depending on a number of factors, one of which is the experimental language context (monolingual vs. bilingual). The aim of the present study was to investigate the effect of language context on the lexical selection process among moderately proficient bilinguals. **METHOD:** The picture-word interference task was used in two experiments where moderately proficient TA (L1)-French (L2) bilinguals (n = 24) were asked to name 22 pictures in their L2 while ignoring auditory distractors in their L2 (Exp. 1) or their L1 (Exp. 2). Thus, the language context was entirely monolingual in Exp. 1 and bilingual in Exp. 2. Four distractor types were presented: (1) semantic (i.e. semantically related to the picture), (2) phono-translation (i.e. phonologically related to the picture name in L1), (3) phonological (i.e. phonologically related to the picture name in L2), and (4) unrelated. Distractors were presented at three SOAs: (1) -150 ms, (2) 0 ms, and (3) +150 ms. **RESULTS:** Mixed effects model analyses carried out on naming latencies revealed significant effects of the factors 'distractor type' and 'SOA' in both experiments (ps < .05). The interaction distractor x SOA did not reach significance. In Exp. 1, a facilitation effect in the phonological condition was found. No effects were observed in the other distractor conditions. In Exp. 2, interference effects were found in the phono-translation, semantic, and phonological conditions. **CONCLUSION:** Results indicate that cross-language competition occurs among moderately proficient TA-French bilinguals only in a bilingual context (Exp. 2) as indexed by the phono-translation interference effect observed. Our findings are in line with the recent hypothesis that lexical selection is a dynamic process modulated by factors like language context.

10. THE MEMBRANE PROGESTERONE RECEPTOR β REGULATES CHEMOREFLEX ACTIVITY DURING HYPOXIA IN ADULT FEMALE MICE

RYMA BOUKARI; François Marcouiller; Vincent Joseph. Centre de recherche du CHU de Québec, Dpt Pédiatrie, Université Laval.

OBJECTIVE: Previous studies showed that progesterone stimulates the ventilatory response to hypoxia or hypercapnia. This hormone acts via two mechanisms: nuclear progesterone receptor (nPR) or membrane progesterone receptor (mPR). nPR and mPR are detected in the brainstem, where the centers involved in the generation and modulation of respiratory rate are located. Recent study of our laboratory indicated that nPR mediates the effect of progesterone on hypercapnic ventilatory response, but the contribution of mPR is unknown. We tested the hypothesis that mPR β (one of the mPR present in the brain) contributes to the regulation of the chemoreflex function in adult female mice. **METHODS:** Mice were implanted with a pump continuously delivering a small interfering RNA (siRNA) against mPR β in the fourth ventricle, to reduce its expression in the respiratory centers. After 14 days of infusion, respiratory recordings were made by whole body plethysmography during 30 min of normoxia (baseline), and then the mice were exposed to hypoxia (12% O₂), hypercapnia (5% CO₂) or hypoxia-hypercapnia (5% CO₂ + 12% O₂) to determine the chemoreflex activity. **RESULTS:** While hypoxia and hypoxia-hypercapnia exposure significantly increased minute ventilation in control mice in comparison with baseline during the first minute (p<0.0001), minute ventilation of siRNA-mPR β treated mice did not increase (P>0.05). After 4 minutes of exposure differences between control and treated mice were no longer significant (P>0.05). Effective down-regulation of mPR β was confirmed by immunohistological staining of brainstem slices. **CONCLUSION:** Mice treated with siRNA against mPR β presented a depression of the ventilatory response to hypoxia and hypoxia-hypercapnia stimuli. mPR β appears as a key determinant of chemoreflex sensitivity to hypoxia in adult female mice, and the mPR family could have important roles in regulation of breathing.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

11. SURFACE PLASMON RESONANCE AS A LABEL-FREE APPROACH TO MONITOR THE MU OPIOID RECEPTOR-MEDIATED SIGNALING

P. BOURASSA¹, H. Bagheri Tudashki⁴, G. Pineyro⁵, M. Grandbois^{2,3} and L. Gendron^{1,3}. 1. Département de physiologie et biophysique, 2. Département de pharmacologie, 3. Institut de pharmacologie, Université de Sherbrooke, Québec, Canada. 4. Département de pharmacologie, 5. Département de psychiatrie, Université de Montréal, Québec, Canada.

Nowadays, most analgesics used for the treatment of moderate to severe pain conditions target the mu opioid receptor (MOP). Interestingly, all MOP agonists do not activate the numerous receptor-mediated signaling cascades to the same level. In this study, we used Surface Plasmon Resonance (SPR) spectroscopy as a label-free approach to investigate the contribution of G protein coupling, ERK1/2 activation and receptor internalization to the SPR signals generated by various ligands in living HEK cells expressing the human Flag-MOP. In the present study, we found that SPR signals triggered by DAMGO and morphine were similar. However, we observed that they were differently affected by various pharmacological inhibitors. Indeed, U0126, dynasore and cholera toxin (CTX) all affected the amplitude of the signal induced by DAMGO and morphine. CTX also affected the maximal slope of morphine SPR response. However, it had no effect on the agonist-induced ERK phosphorylation. The SPR signals induced by DAMGO and morphine were completely abolished by pertussis toxin (PTX) pretreatment, indicating an important role for G α_i . We also evaluated four MOP antagonists (CTAP, CTOP, naloxone and naltrexone). We found that CTOP, naloxone naltrexone and CTAP, which intriguingly is the lone ligand of our study to induce a rapid decrease in reflectance, all generated PTX-sensitive SPR signals. Our BRET analysis further revealed that MOP antagonists can trigger conformational changes within the G $\alpha\beta\gamma$ heteromer. Together, our results suggest that CTOP, naloxone and naltrexone are partial agonists while CTAP is likely an inverse agonist. We demonstrated that SPR spectroscopy is a sensitive approach allowing for the monitoring of aggregate cellular responses occurring as a result of receptor activation. With this cell-based, label-free approach we show that it is possible to detect responses for ligands for which no responses are normally detected in formal biochemical assays.

12. LAST-Q: ADAPTATION ET DONNÉES NORMATIVES DU LANGUAGE SCREENING TEST AUPRÈS DE LA POPULATION QUÉBÉCOISE

BOURGEOIS-MARCOTTE, JOSIANE (Département de réadaptation, Université Laval), Monetta, Laura (Département de réadaptation, Université Laval), Flamand-Roze, Constance (CHU Bicêtre), Denier, Christian (CHU Bicêtre).

Aucun outil de dépistage de l'aphasie n'est disponible au Québec pour évaluer les patients en phase aiguë suite à un accident vasculaire cérébral (AVC). OBJECTIF: L'objectif était d'adapter et de normer pour la population franco-québécoise le Language Screening Test (LAST), un outil simple, fiable et rapide pour dépister les troubles du langage précocement en situation d'urgence. MÉTHODE: Suite à un processus d'adaptation, soixante participants ont permis la normalisation du LAST version québécoise (LAST-Q). RÉSULTATS: Les résultats montrent un score parfait de 15/15 pour tous les participants âgés entre 40 et 79 ans, indépendamment du niveau de scolarité, mais seulement pour une des deux versions du test. CONCLUSION: Grâce à cette adaptation en franco-québécois, le LAST-Q, déjà validé en français auprès de patients post-AVC, peut être utilisé en unité de soins aigus.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

13. GPR84 DEFICIENCY REDUCES MICROGLIOSIS, BUT ACCELERATES DENDRITIC DEGENERATION AND COGNITIVE DECLINE IN A MOUSE MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

LUSINÉ BOZOYAN¹, Julie Audoy-Rémus¹, Aline Dumas¹, Mohammed Filali¹, Steve Lacroix^{1,2}, Serge Rivest^{1,2}, Marie-Eve Tremblay^{1,2} & Luc Vallières^{1,2}. ¹Axis of Neuroscience, University Hospital Center of Quebec; ²Department of Molecular Medicine, Laval University.

Microglia surround the amyloid plaques that form in the brains of patients with Alzheimer's disease (AD), but their role is controversial. Under inflammatory conditions, these cells can express GPR84, an orphan receptor whose pathophysiological role is unknown. Here, we report GPR84 is upregulated in microglia of APP/PS1 transgenic mice, a model of AD. Without GPR84, these mice display both accelerated cognitive decline and a reduced number of microglia, especially in areas surrounding plaques. The lack of GPR84 affects neither plaque formation nor hippocampal neurogenesis, but promotes dendritic degeneration. Furthermore, GPR84 does not influence the clinical progression of other diseases in which its expression has been reported, i.e., experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and endotoxic shock. We conclude that GPR84 plays a beneficial role in amyloid pathology by acting as a sensor for a yet unknown ligand that promotes microglia recruitment, a response affecting dendritic degeneration and required to prevent further cognitive decline.

14. POTENTIAL INVOLVEMENT OF THE LATERAL HYPOTHALAMUS IN THE SEX-SPECIFIC OREXIGENIC EFFECTS OF RELAXIN-3 IN RATS

CALVEZ JULIANE, Lenglos Christophe, Timofeeva Elena. Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Neuroscience, Université Laval.

OBJECTIVES: Relaxin-3 is a neuropeptide strongly expressed in the neurons of the pontine nucleus incertus. From this nucleus, RLN3 neurons largely project to forebrain regions involved in food intake regulation including the hypothalamus where the cognate receptor of RLN3 is well-expressed. Pharmacological studies have confirmed the role of RLN3 in food intake regulation. We have recently shown that the orexigenic effect of RLN3 was stronger in female rats and that this effect might be in part due to an increased activation of the anorectic corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. Our goal in this study is to determine other hypothalamic regions potentially involved in RLN3 orexigenic effect in order to further investigate the neuronal mechanisms underlying the sex-specific effect of RLN3. **METHODS:** 800pmol of RLN3 or vehicle was injected into the lateral ventricle of female and male Sprague-Dawley rats. Two-hour food intake was measured after a first intracerebroventricular (icv) injections and the rats were euthanized after a second icv injection to determine mRNA expression of the marker of neuronal activity c-fos in hypothalamic nuclei by in situ hybridization. **RESULTS:** As previously shown, food intake was increased after RLN3 icv injection and the increase was significantly higher in female than male rats. No effect of RLN3 injection was found on c-fos mRNA expression in the arcuate nucleus, the dorsomedial hypothalamic nuclei or the medial preoptic area of the hypothalamus whereas only RLN3-injected female rats displayed a significant increase in c-fos mRNA expression in the lateral hypothalamus. **CONCLUSION:** Our results suggest that the lateral hypothalamus may contribute to the differential effect of RLN3 on food intake in male and female rats. The lateral hypothalamus contains neurons expressing the orexigenic neuropeptides orexin and melanin-concentrating hormone which may be involved in the sex-specific effect of RLN3.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

15. WHAT SHALL WE UNDERSTAND FROM THE CEREBRAL MECHANISMS OF THE AUDITORY HALLUCINATIONS IN SCHIZOPHRENIA TO BETTER INFLUENCE BRAIN PLASTICITY?

CAMIRÉ-BERNIER SAMUEL, Saint-Onge Myreille, Schneider Cyril.

Almost 25-30% of people living with schizophrenia experience persistent medication-resistant auditory hallucinations (AH). To date, AH mechanisms remain misunderstood and the advent of new technologies to investigate brain function represents a promising avenue. For example, noninvasive and painless transcranial magnetic stimulation (TMS) is often mentioned as being the most effective alternative approach when medication yields no effect. Clinical outcomes of TMS in AH are still questionable given controversy in literature and misunderstanding of brain mechanisms underlying AH in schizophrenia. Therefore, this paper aimed at reviewing studies having either used TMS to treat AH symptoms or used TMS to investigate AH neural substrates in a schizophrenic population. The review presents four main sections where the neuroanatomical changes of the schizophrenic brain, the abnormal patterns of neural activation, the inner speech theory and the atypical excitability of the cerebral cortex will be discussed. The clinical outcomes of TMS may help enhance further studies on AH understanding and treatment.

16. THE KEY ROLE OF LMX1A AND LMX1B IN DOPAMINERGIC CIRCUIT FORMATION

CHABRAT AUDREY, Metzakopian Emmanouil, Brisson Guillaume, Doucet-Beaupré Hélène, Pasterkamp Jeroen R., Awatramani Rajeshwar, Ang Siew-Lan, Lévesque Martin. Institut universitaire en santé mentale de Québec, Université Laval.

Midbrain dopamine neurons (mDA) play crucial roles in the control of a variety of brain functions, including voluntary movement and behavioural processes. Two main subgroups of mDA neurons, the substantia nigra pars compacta (SNpc) and the ventral tegmental area (VTA), form the well-known nigrostriatal and mesolimbic pathways innervating the dorso-lateral and ventro-medial striatal regions respectively. Degeneration of SNpc neurons represents one of the principal pathological features of Parkinson's disease. **OBJECTIVE:** We aim to understand the mechanisms involved in the segregation of these two important axonal pathways in order to propose an efficient cell replacement therapy for Parkinson's disease. **METHODS:** The axonal projections of two important transcription factors, Lmx1a and Lmx1b, were analyzed. Gene expression profiling experiment was also performed to determine Lmx1a/b target genes. Both in vivo and in vitro assays were finally used to reveal the biological mechanisms underlying mDA axon guidance. **RESULTS:** Detailed analysis of mDA axon projection in Lmx1a/b double conditional mutant mice revealed their crucial role in the guidance of mesolimbic and nigrostriatal axonal pathways. Gene expression profiling experiments comparing Lmx1a/b double conditional mutants to control mice identified the guidance receptor PlexinC1 as Lmx1a/b target gene. In vitro examination of dopaminergic growth cones exposed to Semaphorin 7a, PlexinC1 ligand, revealed that Semaphorin 7a acts as a chemorepellent for VTA neurons. Dorsal striatal region shows strong expression of Semaphorin 7a and knockout of Semaphorin 7a results in an inappropriate innervation of VTA neurons in the dorsal striatal region. **CONCLUSION:** Our results revealed that Lmx1a and Lmx1b act as repressors of PlexinC1 in SNpc neurons and that Semaphorin 7a/PlexinC1 are responsible of the segregation of nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways. Altogether our findings shed a new light on the 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

17. CELLULAR AND MOLECULAR MÉCANISMS REGULATED BY LMX1A/ AND SLITRKS IN DOPAMINERGIC CIRCUIT FORMATION

JULIEN CHAREST, Hélène Doucet-Beaupré, Charleen Salesse, Paul De Koninck, Martin Lévesque. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Université Laval.

Studying the cellular and molecular basis of neuronal circuitry formation is crucial to the understanding of normal brain development and function, as well as pathological mechanisms leading to neuropsychiatric disorders. Midbrain dopaminergic neurons (mDA) play essential roles in the control of a variety of brain functions, including voluntary movement and behavioural processes, as mood, reward and attention. Recent studies linked dopaminergic circuitry dysfunction to neuropsychiatric disorders such as Tourette's syndrome and trichotillomania. The specific site of lesion underlying these disorders is still unclear, but based on effective tic suppression by dopaminergic antagonist administration and various functional imaging studies, dopamine dysfunction is considered a prime abnormality in OCD and OCD-like disorders. Single nucleotide polymorphisms in the LIM homeobox transcription factor 1 alpha (Lmx1a) and Slitrks were recently associated with OCD. Analysis of mice in which Lmx1a and Lmx1b have been conditionally inactivated in mDA neurons reveals OCD-like behaviour and hyperactivity. Gene expression profiling experiments comparing Lmx1a/b double conditional mutant to control littermate, identified Slitrk2 and Slitrk5 as Lmx1/b target genes. Slitrks family member play roles in various neuronal processes including neurite outgrowth, cell survival and synaptogenesis. In double mutant mice for Lmx1a and Lmx1b, Slitrk2 was found downregulated while Slitrk5 was upregulated. These data suggest that Lmx1a/b negatively control Slitrk5 while positively controlling Slitrk2 in mDA neurons. Accordingly, knockdown of Slitrk2 in primary mDA neurons cultures causes a drastic reduction of dendritic development while knockdown of Slitrk5 has the opposite effect. Analysis of inhibitory and excitatory synaptic markers suggests that Slitrk2/5 regulate the balance of inhibitory and excitatory synapses. Altogether, our results suggest that Lmx1a/b and Slitrk2/5 are key players in mDA dendritic development and synapses formation. This study contributes significantly to a better understanding of mechanisms involved in OCD-like disorders and dopaminergic circuitry formation.

18. IMPLICATION DU VGLUT3 AU SEIN DES AFFÉRENCES STRIATALES A SEROTONINE DANS L'EXPRESSION DES DYSKINESIES INDUITES A LA LEVODOPA

COUTURE CHARLES-ETIENNE, Gagnon Dave, Parent Martin. Institut universitaire en santé mentale de Québec, Département de psychiatrie et de neurosciences, Université Laval.

OBJECTIFS: La libération de dopamine par les axones à sérotonine (5-HT) est un déterminant présynaptique important des dyskinésies induites par la lévodopa, le principal traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson. La présence d'un transporteur vésiculaire du glutamate (VGLUT3) au sein des certaines varicosités axonales 5-HT indique un effet synergique possible exercé par cette molécule sur la libération de dopamine par les axones 5-HT lorsque les patients sont traités à la lévodopa. L'objectif principal de cette étude est de vérifier si la quantité de VGLUT3 au sein des afférences striatales 5-HT pourrait être corrélée avec la sévérité des dyskinésies induites par la lévodopa. **MÉTHODES :** 18 souris C57/Bl6 ont été séparées en trois groupes expérimentaux : (1) souris lésées par injection intracérébrale de 6-hydroxydopamine (6-OHDA) dans le faisceau prosencéphalique médian (2) souris lésées à la 6-OHDA et traitées à la lévodopa et (3) souris sham. La sévérité des mouvements involontaires anormaux induits par la lévodopa a été quantifiée selon une échelle reconnue. Un double marquage en immunofluorescence pour le transporteur membranaire de la 5-HT (SERT) et le VGLUT3 combiné à une méthode stéréologique nous a permis d'évaluer la densité des varicosités doublement marquées dans le striatum et de comparer ces données entre les trois groupes expérimentaux. **RÉSULTATS:** Chez les trois groupes expérimentaux, seul un faible pourcentage des varicosités axonales contiennent le VGLUT3 et SERT. Ces varicosités doublement marquées sont habituellement retrouvées sur une même collatérale axonale. L'analyse en cours nous permettra de déterminer si le groupe de souris présentant des mouvements involontaires anormaux suite au traitement à la lévodopa est caractérisé par une plus grande quantité de VGLUT3 dans les varicosités axonales 5-HT du striatum. **CONCLUSION :** Les connaissances générées par ce projet de recherche permettront d'explorer de nouvelles avenues afin d'offrir un meilleur traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

19. LE ROLE DU CORTEX SUPRATEMPORAL LORS DU TRAITEMENT DE L'INFORMATION SYLLABIQUE DANS LA PERCEPTION DE LA PAROLE

DESCHAMPS ISABELLE, Tremblay Pascale. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en santé mentale de Québec, Département de réadaptation, Université Laval.

OBJECTIF : Plusieurs modèles théoriques proposent que le traitement de la parole débute par l'extraction d'unités phonologiques plus petites que le mot (« sous-lexicales »), comme la syllabe ou le phonème, qui serait préalable à l'accès au sens. Les résultats d'études en neuroimagerie fonctionnelle démontrent sans équivoque que le cortex supratemporal, une région impliquée dans le traitement auditif, est recruté lors de la perception de la parole. Néanmoins, la contribution de cette région lors de la perception de la parole n'a pas encore été entièrement détaillée. Dans la présente étude, l'IRMf a été utilisée pour identifier les régions du cortex supratemporal sensibles à l'information sous-lexicale lors de la perception de la parole. **MÉTHODES :** 15 participants ont effectué une tâche d'écoute passive de séquences de syllabes dans l'IRM. La complexité sous-lexicale des séquences a été manipulée à deux niveaux: (1) au niveau de la structure des syllabes formant les séquences et (2) au niveau de la structure des séquences (supra-syllabique). La complexité de la syllabe consiste en l'inclusion de syllabes simples (CV) et de syllabes plus complexes (CCV). La complexité supra-syllabique consiste à comparer des séquences simples (c.-à-d. même syllabe répétée 6 fois) et des séquences complexes (c.-à-d. trois syllabes différentes répétées deux fois). Ces manipulations nous ont permis d'identifier les régions du cortex supratemporal sensibles seulement à la complexité syllabique ou supra-syllabique ainsi que les régions sensibles aux deux types d'information. **RÉSULTATS :** Une analyse détaillée du lobe supratemporal, impliqué dans le traitement auditif, a identifié des régions bilatérales dans le planum temporale (PT), le gyrus temporal transverse (GTT) ainsi que le gyrus temporal supérieur (GTS) qui sont sensibles soit à la manipulation syllabique ou supra-syllabique ou aux deux manipulations. **CONCLUSION :** Ces résultats démontrent que lors de l'écoute passive de séquences de syllabes, le traitement de l'information sous-lexicale est automatique impliquant un réseau de régions supratemporales qui inclut les aires auditives associatives postérieures mais également primaires.

20. NOUVELLE APPROCHE DE RÉÉDUCATION DES TROUBLES LANGAGIERS DANS LA VARIANTE LOGOPÉNIQUE DE L'APHASIE PRIMAIRE PROGRESSIVE : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

DUBÉ, CATHERINE^{1,2}; Wilson, Maximiliano A.^{1,2}; Macoir, Joël^{1,2}; Duchesne, Simon^{1,2}; Laforce, Robert Jr.³; Brambati, Simona^{4,5}; Monetta, Laura^{1,2}. ¹Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ); ²Université Laval; ³Centre de recherche CHU de Québec (CRCHUQ); ⁴Centre de recherche de l'Institut universitaire en gériatrie de Montréal (CRIUGM); ⁵Université de Montréal.

Les aphasies primaires progressives (APP) sont un ensemble de maladies neurodégénératives à prédominance langagière, qui font partie de la famille des dégénérescences lobaires frontotemporales. Dans la variante logopénique de l'APP (vlAPP), le langage est caractérisé par un discours peu fluent, des difficultés à trouver les mots (anomie), des difficultés de répétition des phrases et la production de paraphasies phonémiques (ex : tale au lieu de table). Ces troubles pourraient résulter d'une atteinte de la mémoire phonologique à court terme. À ce jour, il existe peu d'études relatives aux interventions cliniques pouvant améliorer la communication des personnes présentant une vlAPP. **OBJECTIF :** L'objectif du présent projet pilote est de tester l'efficacité d'une approche de rééducation qui cible la mémoire phonologique à court terme pour restaurer les fonctions langagières en déclin chez les patients vlAPP. **MÉTHODES :** Trois personnes atteintes de vlAPP (âge moyen : 61.3; nombre moyen d'années d'éducation: 14.3) ont participé à l'étude et ont bénéficié d'une rééducation orthophonique axée sur la mémoire à court terme d'une durée de huit semaines. Le traitement consistait à demander aux sujets de répéter dans le même ordre de présentation des séries de chiffres, mots et non-mots de longueur croissante. **RÉSULTATS :** Les résultats de la rééducation montrent une amélioration du nombre de mots correctement répétés dans un test de répétition de phrases. On observe aussi des changements du type d'erreurs produites, caractérisés par une réduction du nombre d'omissions et une augmentation du nombre de paraphasies. **CONCLUSION :** Le changement de type d'erreurs suggère que les patients vlAPP se rappellent plus de mots (moins d'omissions) après le traitement, même si leur production de mots n'est pas toujours parfaite (paraphasies). Ceci démontre qu'un traitement visant la mémoire phonologique à court terme permet d'améliorer la répétition de phrases, atteinte chez les patients vlAPP.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

21. THE INFLAMMASOME SENSOR PYRIN CONTRIBUTES TO PERTUSSIS TOXIN-INDUCED IL-1 β ; SYNTHESIS, NEUTROPHIL INTRAVASCULAR CRAWLING AND AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS

DUMAS ALINE, Amiable Nathalie, De Rivero Vaccari Juan Pablo, Chae Jae Jin, Keane Robert W., Lacroix Steve & Vallières Luc. Axis of Neuroscience, University Hospital Center of Quebec, Department of Molecular Medicine, Laval University.

OBJECTIVE - Microbial agents can aggravate inflammatory diseases, such as multiple sclerosis (MS) and its murine model, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). A prototypical example is pertussis toxin (PTX), which is used to promote EAE by an as yet obscure mechanism. We have reported that PTX triggers an IL-6-mediated signalling cascade that increases the number of leukocytes that patrol the vasculature by crawling on its luminal surface. In this study, we sought to clarify how PTX is detected by the immune system and influences the development of EAE. **METHODOLOGY** - Different forms of PTX were injected to bone marrow chimeric mice and mice deficient in various inflammatory components. IL-6 and IL-1 β expression were measured at the protein and mRNA levels. Crawling leukocytes were counted using stereological techniques. EAE progression was monitored in 2D2 transgenic mice expressing or lacking the inflammasome sensor pyrin. **RESULTS** - Our observations indicate that PTX, through its ADP-ribosyltransferase activity, induces 2 events upstream of IL-6: 1) the activation of TLR4 signalling in myeloid cells, leading to the synthesis of pro-IL-1 β ; and 2) the formation of a pyrin-dependent inflammasome that cleaves pro-IL-1 β into its active form. In turn, IL-1 β acts on nearby fibrocyte-like cells to stimulate IL-6 secretion. Without pyrin, PTX does not induce neutrophil adhesion in the cerebral vasculature and is less effective at inducing EAE in mice with myelin-reactive T cells. **CONCLUSIONS** - By clarifying how the immune system recognizes PTX, this study identifies not only the first microbial molecule that activates pyrin, but also a mechanism by which infections may influence the course of MS and a potential therapeutic target for immune disorders.

22. A UNIQUE POPULATION OF CHOLINERGIC NEURONS INTRINSIC TO THE EXTERNAL PALLIDUM IN PRIMATES

LARA EID, André Parent and Martin Parent. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

OBJECTIVE: This study describes the relationship between cholinergic neurons of the nucleus basalis of Meynert (NB) and neurons of the globus pallidus (GP) in squirrel (*Saimiri sciureus*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys. **METHODS:** We used an antibody raised against choline acetyltransferase (ChAT) in 6 squirrel monkeys for unbiased quantification of GP ChAT+ neurons and 1 cynomolgus monkey for the neurochemical content. **RESULTS:** In both species, the large (40-50 μm) and multipolar ChAT+ cells of NB, which project to the cerebral cortex, form a densely packed neuronal population lying just beneath the GP and largely segregated from pallidal neurons throughout the rostrocaudal extent of the nucleus. However, in both primate species, a distinct population of ChAT+ neurons closely intermingled with pallidal neurons is observed in the external segment of the GP (GPe), but not in GPi. Morphologically, the ChAT+ neurons that occur in GPe display numerous highly branched dendrites emerging from cell bodies that are smaller (25-30 μm) than those of the NB and its dorsal extensions in the medullary laminae. A quantitative stereological analysis of the GPe in squirrel monkeys yields an overall density of 55 ± 6 ChAT+ neurons/ mm^3 compared to $3\,000 \pm 127$ pallidal neurons/ mm^3 , indicating that the cholinergic elements represent about 1.8% of the total GPe neuronal population. These ChAT+ GPe neurons display a marked dorsoventral increasing gradient, with a density of 38 ± 3 neurons/ mm^3 dorsally compared to 86 ± 6 neurons/ mm^3 ventrally. Double immunofluorescence studies in cynomolgus monkeys show that, in contrast to all typical pallidal neurons, the ChAT+ GPe neurons are devoid of GAD. Furthermore, at variance with the corticopetal ChAT+ neurons of NB, which typically express the Nerve Growth Factor receptor (NGFr), none of the ChAT+ GPe neurons stain for NGFr. **CONCLUSION:** These findings demonstrate the existence of a unique population of cholinergic pallidal neurons that share more similarities with the striatal cholinergic interneurons than with the NB cholinergic projection neurons. We hypothesize that these elements act as a local source of acetylcholine and, as such, influence the activity of the GPe, as well as that of other closely interconnected basal ganglia nuclei.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

23. IL-1B RATE CONTROL THE AUTOPHAGY INDUCTION IN TWO DIFFERENT CHRONIC INFLAMMATORY MOUSE MODELS

ARNAUD FRANÇOIS 1,2,3, Agnès Rioux Bilan 3, Nathalie Quellard 4, Thierry Janet 3, Damien Chassaing 3, Marc Paccalin 3,5,6,7, Guylène Page 3. 1 Faculté de pharmacie, Université Laval, 2 Centre de Recherche du CHU de Québec, Québec, Qc, Canada, 3 University of Poitiers, CiMoTheMA-EA3808, Poitiers, France; Poitiers University Hospital, Department of 4 Pathology, 5 Geriatrics, 6 CMRR, 7 CIC-P 1402, Poitiers, France.

In recent years, studies seek to understand the mechanisms involved in the alteration of autophagic flux in Alzheimer's disease (AD). We wanted to study the relationships between inflammation and autophagy, both deregulated in AD. Firstly, we monitored markers of autophagy (Beclin-1, LC3 and p62) and inflammation (IL-1 β , TNF- α and IL-6) in cortex and hippocampus of wild type lipopolysaccharide (LPS)-treated mice (0.5 mg/kg LPS every three days during 3 months). Secondly we monitored also autophagy and inflammation in APPswePS1dE9 mice at 3, 6 and 12 months. A moderate IL-1 β production and decrease of TNF- α levels were observed in LPS-treated mice. Interestingly, cortical IL-1 β levels were positively correlated with levels of Beclin-1 and LC3 II and on the contrary inversely correlated with those of p62. A transmission electronic microscopy (TEM) analysis revealed no brain tissue alteration in LPS-treated mice, suggesting an autophagy induction. In 12 month-old APPswePS1dE9 mice, an increase of IL-1 β and TNF- α levels and a decrease in Beclin-1 at in cortex and hippocampus were measured. Surprisingly, Beclin-1 rates were positively correlated with IL-1 β and TNF- α levels in these mice. Furthermore, large accumulation of autophagic vesicles within dystrophic neurons was observed indicating a terminal failure in the autophagic process. This is the first demonstration of relationships between IL-1 β -mediated inflammation and autophagy in the brain. It could open to new therapeutic strategies in AD where both inflammation and autophagy progress with the severity of the disease. This work was supported by LECMA (Ligue Européenne Contre la Maladie d'Alzheimer).

24. BOURGEONNEMENT DE L'INNERVATION À SÉROTONINE DU STRIATUM CHEZ UN MODÈLE SIMIEN DE LA MALADIE DE PARKINSON

GAGNON, DAVE¹; Di Paolo, Thérèse²; Parent, Martin¹. ¹Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, ²Faculté de pharmacie, Centre de Recherche du CHU de Québec.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude est de présenter un modèle juste et précis de l'organisation chimioanatomique des projections à sérotonine (5-HT) du striatum et de caractériser la réorganisation de ces projections suite à une dénervation dopaminergique (DA) qui caractérise la maladie de Parkinson (MP). **MÉTHODE :** Un anticorps dirigé contre le transporteur membranaire de la 5-HT (SERT) a été utilisé afin de marquer spécifiquement les axones 5-HT, d'estimer la quantité totale de terminaisons axonales 5-HT présentes dans les différents territoires fonctionnels du striatum et de déterminer les caractéristiques ultrastructurales de ces terminaisons. Les données obtenues chez des singes macaques (*Macaca fascicularis*) normaux ont été comparées aux données obtenues chez des singes intoxiqués au 1-méthyl-4-phényl 1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), une neurotoxine induisant la mort sélective des neurones DA. **RÉSULTATS :** L'analyse stéréologique réalisée en microscopie optique indique que la dénervation dopaminergique chez les singes MPTP s'accompagne d'une augmentation de la densité des varicosités (augmentation de 51.2%) et des fibres 5-HT (augmentation de 50.4%) comparativement aux singes contrôles. Cette augmentation est particulièrement significative dans le territoire sensorimoteur du striatum, là où la dénervation DA est la plus marquée. Aucune différence en ce qui concerne le nombre de varicosités par mm d'axone 5-HT n'a été observée entre les 2 groupes. Dans le territoire sensorimoteur du striatum, l'analyse effectuée en microscopie électronique indique une hausse significative de 144% concernant l'incidence synaptique des varicosités axonales 5-HT chez les singes MPTP comparativement aux singes contrôles. **CONCLUSION :** Nos données indiquent que les axones 5-HT sont en mesure de bourgeonner et de former des nouvelles varicosités afin d'occuper l'espace laissé vacant par les axones DA dégénérés. Nos résultats suggèrent également que, dans la MP, les afférences striatales 5-HT subissent des changements neuroadaptatifs importants possiblement impliqués dans l'expression des symptômes moteurs de la maladie ainsi que dans les dyskinésies induites par son traitement pharmacologique.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

25. RÔLE DE LMX1A ET LMX1B DANS LA MAINTENANCE DES RÉSEAUX DOPAMINERGIQUES CHEZ L'ADULTE

GILBERT, CATHERINE; Doucet-Beaupré, Hélène; Lévesque, Martin. Institut universitaire en santé mentale de Québec, Département de médecine, Université Laval.

OBJECTIF : Au cours de la neurogenèse, une combinaison de facteurs de transcription précise le destin neuronal et favorise la différenciation en induisant des profils d'expression génique distincts. Ils ont également un rôle connu dans le maintien et la survie des neurones. La présente étude a pour but de définir les rôles de Lmx1a et Lmx1b, des facteurs de transcription exprimés par les neurones dopaminergiques, dans la maintenance et dans la survie des réseaux dopaminergiques. **MÉTHODES :** D'abord une caractérisation de l'expression de Lmx1a/b chez la souris de type sauvage dans le temps a été effectuée. Puis, l'analyse phénotypique des souris mutantes conditionnelles pour Lmx1a/b a été réalisée afin de déterminer le rôle de ces facteurs dans le maintien des neurones dopaminergiques. Finalement, pour connaître les conséquences de la perte de Lmx1a/b à l'âge adulte, une inactivation de Lmx1a/b chez l'adulte à l'aide d'injection stéréotaxique de vecteur viral exprimant Cre a été faite. **RÉSULTATS :** Nos résultats montrent que l'inactivation de Lmx1a/b engendre une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques, affectant préférentiellement la SNpc. L'étude des profils d'expression génique des mutants Lmx1a/b indique que ces facteurs régulent des gènes des complexes I, III et V de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces résultats suggèrent que le maintien des réseaux dopaminergiques est un processus sous-tendu par la persistance de l'action de Lmx1a et Lmx1b au-delà des stades de développement. **CONCLUSION :** En plus d'identifier le rôle de facteurs intrinsèques importants dans le maintien des neurones dopaminergiques, nos résultats auront un impact sur l'identification de cibles thérapeutiques pour prévenir la dégénérescence des neurones dopaminergiques chez les patients souffrant de Parkinson.

26. THE MESENCEPHALIC RETICULAR FORMATION: ANATOMICAL AND NEUROCHEMICAL DESCRIPTION USING IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND STEREOTAXIC APPROACH IN HUMAN AND MACAQUE TISSUE

GOETZ LAURENT, Wallman Marie-Josée, Parent André, Parent Martin. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec.

OBJECTIVE: The delineation of the neuronal structures forming the mesencephalic reticular formation (MRF) (pedunclopontine nucleus (PPN) and cuneiform nucleus) and their terminologies have been a source of confusion for decades in the neuroanatomical and neurosurgical communities. Worth noting is the marked variation encountered in the literature regarding the site of deep brain stimulation (DBS) electrode placement in the brainstem, indicating that a detailed anatomical description of the PPN is deeply needed. **METHODS:** We used immunofluorescence with antibody against choline acetyltransferase (ChAT) and vesicular glutamate transporter (Vglut2). Histochemistry for NADPH diaphorase, luxol fast blue and cresyl violet were done to provide a precise anatomical and neurochemical description of the MRF. Staining were made on post-mortem brain sections of human and cynomolgus monkey. **RESULTS:** Examination of brainstem sections revealed the presence of a dense cluster of ChAT+ neurons that corresponds to the PPN pars compacta lying at the pontomesencephalic junction. This neuronal cluster was surrounded by a more diffuse ChAT+ neuronal population corresponding to the PPN pars dissipata. Different types of ChAT+ neurons were described according to their morphology. Fusiform neurons had a long axis ranging from 36.5 to 54.2 μm (mean 44.3 μm). Triangular neurons were usually endowed with 3 primary dendrites and a cell body ranging from 16.5 to 63.8 μm in diameter (mean 31.7 μm). Ovoid neurons had a diameter ranging from 16.6 to 44.8 μm (mean 28.2 μm). Examination of doubly immunostained sections for ChAT and Vglut2 revealed that a large proportion of PPN neurons expressing ChAT, also contain the VGLUT2, indicating a potential co-release of glutamate with acetylcholine. Using different stereotaxic approaches, we provided a set of coordinates corresponding to this brainstem structure in human. **CONCLUSION:** Our data obtained from post-mortem brain sections provide relevant anatomical basis to precisely localize and characterize the neurochemical content of PPN neurons and its surrounding structures in the perspective of anatomo-clinical study of the effect of PPN DBS.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

27. IMPACT DU DIABÈTE DE TYPE 1 SUR LA PATHOLOGIE TAU ET LA NEURO-INFLAMMATION

MAUD GRATUZE, Jacinthe Julien, Jasna Kriz, Emmanuel Planel. Université Laval, CRCHUQ.

OBJECTIF: Les caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) comprennent des dépôts du peptide β -amyloïde, des enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau hyperphosphorylée, une gliose astrocytaire et une réduction du nombre de neurones et de synapses. L'hyperphosphorylation de la protéine tau est considérée comme un événement critique dans la pathogenèse, car elle corrèle avec le degré de déficience cognitive dans la MA. L'astrogliose est également importante dans la MA, les astrocytes contribuant à la composante neuro-inflammatoire. La majorité des cas de MA est d'apparition tardive et d'origine sporadique dont la cause semble multifactorielle, avec des facteurs externes interagissant avec des susceptibilités biologiques ou génétiques pour accélérer la manifestation de la maladie. Le diabète sucré (DS) pourrait être un de ces facteurs, car les études épidémiologiques suggèrent que le DS est liée à un risque accru de MA. Cependant, les conséquences du DS sur la pathologie tau et l'astrogliose sont mal comprises. L'objectif de ce projet est d'étudier la relation entre DS, pathologie tau et activation des astrocytes. **MÉTHODES:** Pour cela, nous avons examiné l'impact du diabète de type 1 (DT1) induit par la streptozotocine (STZ: toxine qui détruit les cellules β pancréatiques), dans un nouveau modèle transgénique: les souris hTau/GFAP-Luc. Ces souris expriment la protéine tau humaine sur un fond murin tau KO, et la luciférase sous le contrôle du promoteur de GFAP (Glial fibrillary acidic protein) (permettant l'imagerie en direct de l'astrogliose). **RÉSULTATS:** L'exposition à une dose élevée de STZ (150mg/kg) induit une hyperphosphorylation de la protéine tau massive et une activation astrocytaire 3 semaines après injection de STZ. L'exposition à 5 faibles doses de STZ (50 mg/kg) a conduit à une hyperphosphorylation de tau plus modérée, et sans astrogliose. Aucune modification d'expression des kinases et phosphatases de tau ne semble expliquer l'hyperphosphorylation de tau observée ici. **CONCLUSION:** Nos résultats suggèrent que le DT1 induit par la STZ conduit à une hyperphosphorylation de tau et une activation des astrocytes dose-dépendante, supportant une association entre dysfonctionnement de l'insuline et MA. Cependant, les mécanismes liant DS, pathologie tau et neuro-inflammation restent à comprendre.

28. INDUCTION DE LA MYOGENESE DANS LES CELLULES DE TYPE MESENCHYMATEUSES A L'AIDE D'UN LENTIVIRUS EXPRIMANT LES PROTEINES MYOD, PAX3 OU PAX7

WILLIAM-ÉDOUARD GRAVEL, Dominique Ouellet, Chantale Maltais and Jacques P. Tremblay. Unité de recherche en Génétique Humaine, Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHUL, CHU de Québec and Faculté de médecine, Université Laval.

Les cellules souches embryonnaires humaines (hESCs) et les cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSCs) ont une capacité d'auto-renouvellement presque infini. De plus ces cellules peuvent potentiellement se différencier en tous les types cellulaires. Ils représentent donc une source illimitée de cellules pour le traitement des maladies dégénératives, telles que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie caractérisée par la progression rapide de la dégénérescence musculaire. Nous avons développé une procédure en trois étapes pour différencier les hESCs et hiPSCs dystrophiques en cellules myogéniques. Nous avons utilisé d'abord un milieu de culture myogénique pour promouvoir la différenciation des hESCs et hiPSCs dystrophiques en cellules similaires à des cellules mésenchymateuses. Par la suite, nous avons transduit ces cellules avec un lentivirus exprimant MyoD, Pax3 ou Pax7 qui sont des facteurs de transcription régulés par les promoteurs CAG ou par celui de l'ubiquitine C humaine, afin d'induire leur différenciation en myoblastes, un type de cellules qui forment des myotubes en se fusionnant. L'utilisation de lentivirus incapables de s'intégrer dans le génome (ayant une mutation D64V dans l'intégrase) et des approches combinatoires pour l'expression de ces facteurs de transcription seront également testées. Une fois la preuve de concept que les myoblastes dérivés des cellules multipotentes peuvent former des myotubes in vitro, ces myoblastes seront greffés dans le muscle Tibial antérieur de souris RAG/mdx. Nous confirmerons par immunohistochimie pour la spectrine humaine leur fusion avec les fibres musculaires existantes. La greffe de myoblastes est un traitement pour les patients souffrant de DMD, car elle permet non seulement d'introduire dans les fibres musculaires un gène normal ou un gène corrigé de la dystrophine mais elle peut également accroître la capacité de régénération du muscle et la force musculaire.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

29. INTÉGRATION ET RÔLE FONCTIONNEL DES DIFFÉRENTES SOUS-POPULATIONS DE CELLULES GRANULAIRES NOUVELLEMENT GÉNÉRÉES DANS LE BULBE OLFACTIF

HARDY, DELPHINE ; Breton-Provencher, Vincent ; Saghatelian, Armen. CRIUSMQ, Université Laval.

OBJECTIF : Dans le bulbe olfactif adulte des néo-neurones s'intègrent continuellement et se différencient en cellules granulaires (CGs). Ces CGs nouvellement générées ont, jusqu'à récemment, toujours été considérées comme une population de cellules homogène. Or, certaines études suggèrent qu'elles constitueraient une population hétérogène composée de diverses sous-populations se caractérisant par l'expression de différentes protéines, comme la Calretinin (CR+). Nos connaissances concernant les processus d'intégration et de maturation de ces diverses sous-populations, ainsi que leur rôle dans le fonctionnement du réseau bulbaire et dans le comportement olfactif sont encore très limitées. De même, nous ne savons toujours pas s'il existe des différences structurelles et fonctionnelles au sein d'une même sous-population de CGs générée au cours du développement embryonnaire ou chez l'adulte. **METHODES :** L'étude des sous-populations de CGs nouvellement générées est réalisée grâce à l'utilisation de souris transgéniques couplées à des injections virales. Les propriétés structurelles et fonctionnelles des cellules sont analysées à l'aide de microscopie confocale et d'enregistrements électrophysiologiques. Dans cette étude, nous portons un intérêt particulier à la sous-population CR+. **RÉSULTATS :** L'analyse morphologique réalisée 1, 3 et 5 semaines après la production des CGs nouvellement générées révèle que les caractéristiques de maturation des CGs CR+ sont semblables à celles des CGs CR-. Les enregistrements électrophysiologiques des CGs CR+ et CR- générées chez l'adulte montrent des moyennes de fréquence et d'amplitude des courants inhibiteurs et excitateurs spontanés assez similaires. En revanche, nos résultats préliminaires tendent à indiquer que les CGs CR+ générées chez l'adulte reçoivent moins de courants excitateurs que celles générées lors du développement précoce. **CONCLUSION :** Nos premiers résultats montrent que les caractéristiques morphologiques des CGs CR+ et CR- générées chez l'adulte semblent être similaires, tandis que nos résultats électrophysiologiques suggèrent l'existence de différence au niveau des courants excitateurs entre les cellules CR+ générées pendant le développement précoce et chez l'adulte.

30. MÉTA-ANALYSE : EFFET MODULATEUR DE L'OBSERVATION D'EXPRESSIONS FACIALES ET DE MEMBRES DU CORPS EN DOULEUR CHEZ AUTRUI SUR L'ACTIVATION CÉRÉBRALE ASSOCIÉE

JAUNIAUX, JOSIANE^{1,3}, Khatibi, Ali^{2,4}, Dubé, Audrey-Anne^{2,4}, Rainville, Pierre^{2,4}, Jackson, Philip^{1,3}. 1- Centre de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale de Québec 2-Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal 3-Université Laval 4-Université de Montréal.

OBJECTIF : Plusieurs études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montrent que l'observation de la douleur d'autrui implique des régions cérébrales habituellement liées à la perception de la douleur telles le cortex cingulaire antérieur moyen, l'insula antérieure et le thalamus. Or, les différentes caractéristiques des nombreux paradigmes expérimentaux semblent moduler le patron de cette réponse cérébrale. L'objectif de cette étude est de comparer, par le biais d'une méta-analyse quantitative, l'effet de deux types de stimuli présentés : des expressions faciales de douleur (EFD) et des membres du corps en situation douloureuse (MCD). **MÉTHODES :** Recherche PudMed : ('Pain' [Mesh]) AND ('Magnetic Resonance Imaging' OR 'fMRI' OR 'MRI']) AND 'Empath*'. Sélection des articles (N = 35) et des foyers d'activation cérébrale selon les contrastes de conditions suivantes: (Expressions faciales douleur > neutre) et (Membres du corps douleur > neutre). Estimation des probabilités d'activation (méthode ALE [Activation Likelihood Estimate]) associées aux contrastes sélectionnés selon un seuil FDR ($p > 0.01$). **RÉSULTATS :** L'analyse ALE a révélé de plus fortes probabilités d'activation lors du contraste EFD > MCD dans les régions cérébrales suivantes : le gyrus frontal inférieur et le pars triangularis. De plus, il a été révélé par l'analyse du contraste MCD > EFD de plus fortes probabilités d'activation dans les régions cérébrales suivantes: le lobule pariétal inférieur, le gyrus post-central et le gyrus supramarginal. **CONCLUSION :** Les résultats de cette étude supportent l'idée selon laquelle l'observation d'EFD est plus fortement associée à des régions cérébrales reliées à la prise de perspective, alors que l'observation de MCD est plutôt associée aux régions relatives à la dimension sensori-discriminative de la douleur. La perception des EFD et des MCD serait sous-tendu par des mécanismes d'activation cérébrale au moins partiellement distincts reflétant les informations plus spécifiques véhiculées par ces stimuli.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

31. IMMUNOMODULATION OF NEUROGENESIS IN ANIMAL MODEL OF FTLD

SENTHIL KRISHNASAMY, Sai Sampath Thammisetty, Jasna Kriz M.D.,PhD. Institut universitaire en santé mentale de Québec.

In the healthy adult CNS, neurogenesis occurs exclusively from two brain regions: the sub ventricular zone (SVZ) lining the lateral ventricle and the sub granular zone (SGZ) of the dentate gyrus. Our aim is the understanding of CNS inflammation regarding the involvement of immune cells in CNS repair, their cross-talk with neural stem/progenitor cells (NSPCs) in neurological conditions, and immunomodulatory capacity of NSPCs beyond their function and replacement. The functional plasticity of CNS, including neurogenesis, depends on innate and adaptive immunity. In a line with the new view of the role of innate and adaptive immunity in CNS repair and capable of supporting CNS cell renewal, we are analyzing the immunomodulatory effect on neurogenesis in the mouse model of TDP 43 mice which mimics symptoms of human Fronto Temporal Lobar Dementia (FTLD). We studied neural progenitor's expression in the both neurogenic regions in pre and post symptomatic conditions. Our preliminary results suggest increased neurogenesis in pre symptomatic condition. Parallel study of impact of LPS induction in our animal model showed an elevation of pro-neurogenic cytokines and toll like receptors-2 (TLR-2) after 24 hrs in vivo imaging. The challenge now is to determine in more detail the cross-talk between different populations of immune cells and endogenous NSPCs at different phases in chronic neurological conditions.

32. DEFICITS COGNITIFS NUMERIQUES IMPLIQUES DANS LA DYSCALCULIE DEVELOPPEMENTALE

LAFAY ANNE, St-Pierre Marie-Catherine, Macoir Joël, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Département de réadaptation, Université Laval.

INTRODUCTION. La dyscalculie est un trouble du développement mathématique. L'hypothèse du déficit du sens du nombre suggère que la dyscalculie résulte d'un déficit du traitement des représentations non symboliques du nombre et d'une altération des représentations numériques mentales. Selon l'hypothèse du déficit d'accès au sens du nombre, la dyscalculie serait plutôt caractérisée par la présence de difficultés à accéder au sens des quantités à partir des nombres arabes, sans difficulté dans le traitement des nombres non symboliques. L'objectif de la présente étude est d'étudier l'origine cognitive numérique de la dyscalculie. **METHODE.** Trente-sept (37) enfants sans difficulté mathématique et 24 enfants dyscalculiques franco-québécois de 8-9 ans scolarisés en 3ème année ont été évalués à l'aide de tâches de reconnaissance de nombres, de compréhension de nombres (jugement d'adéquation et comparaison) et de production de nombres manipulés dans trois codes numériques (analogique comme ●●●, arabe comme « 3 », oral comme /trois/). **RESULTATS.** Les résultats montrent que les enfants dyscalculiques sont aussi performants que leurs pairs contrôles pour traiter des nombres présentés en code analogique, mais qu'ils sont significativement moins performants pour reconnaître et traiter les nombres en codes arabe et oral. **DISCUSSION.** Ces résultats ne sont donc pas compatibles avec l'hypothèse du déficit du sens du nombre, mais sont davantage congruents avec l'hypothèse du déficit d'accès au sens du nombre via le code arabe. De plus, ces résultats suggèrent que l'accès au sens des quantités au départ des nombres oraux est également affecté.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

33. THE ORGANIZATION OF THE DSCAM MUTANT MOUSE MOTOR CORTEX: A MICROSTIMULATION STUDY

D. LAFLAMME, OLIVIER; Josset, Nicolas; Bretzner, Frédéric. Centre de recherche du CHU de Québec – Centre hospitalier de l'Université Laval, Axe neurosciences, Faculté de Médecine, Département de Psychiatrie et Neurosciences, Université Laval.

DSCAM, a cell adhesion molecule associated to Down Syndrome, contributes to the normal development of the central nervous system by its implication in topographical organization, axonal guidance, and dendrite arborisation of neurons. DSCAM mutant mice display postural and locomotor dysfunctions, however the neurological bases of these functional impairments are still unknown. Our aim is to study the organization of cortical representations of the DSCAM mutant mouse motor cortex. Motor responses were evoked by intracortical microstimulations (ICMS) of the layer V in the motor cortex of DSCAM mutant and wild type mice (n=3 and 3) anesthetised under ketamine. The current strength of ICMS to evoke motor responses was not significantly different between mutant and control groups. However, while approximately 52 % of all stimulated cortical sites evoked motor responses in wild type mice, only 4 % of cortical sites evoked motor responses in DSCAM mutant mice. Moreover, in these mutant mice, ICMS evoked motor responses were weak, unspecific, and unreliable, contrary to wild type mice where ICMS evoked strong, specific, and reliable motor responses in the forelimb or hindlimb. In conclusion, the near-absence of cortical representations and the weak, unspecific and unreliable ICMS-evoked motor responses in DSCAM mutant mice suggest that DSCAM could play an important role in the normal development of the motor cortex and its corticospinal tract. Funded by the NSERC and the FRQS

34. EARLY IMMUNE RESPONSE IN MPTP-INDUCED NEUROINFLAMMATION IN THE MOUSE MYENTERIC PLEXUS

[1] LAVALLEE, C., [1] Côté, M., [1,2] Lacroix, S. et [1,3] Soulet, D. [1]Centre de recherche du CHU de Québec – Pavillon CHUL, [2] Faculté de médecine, Département de médecine moléculaire, Université Laval, [3] Faculté de médecine, Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Laval.

Parkinson's disease (PD) is classically characterized by motor dysfunctions as well as gastrointestinal impairments, which are caused by alterations to dopaminergic neurons from the nigrostriatal pathway and from the myenteric plexus (MP), respectively. In mice, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) is a neurotoxin widely used to mimic some of PD neurodegenerative features through its conversion to 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+). We have previously shown that circulating monocytes exhibiting a M1 proinflammatory phenotype following MPTP intoxication are responsible for neuronal damage in the MP, thus highlighting the important contribution of the inflammatory response in this mouse model of PD. In this project, we studied in different cell types the features and temporal development of immunological events taking place in the MP upon MPTP challenge. Using laser-scanning confocal microscopy in gut and brain sections, we show that tissue-resident macrophages are activated in the first few days following the administration of MPTP. In the MP, we did observe an early infiltration of inflammatory cells, which might be explained by the lack of a BBB. Immunophenotype of macrophages seemed to polarize toward a proinflammatory macrophage type, since GFP expression under CX3CR1 promoter was decreased in MPTP treated mice. Moreover, a first wave of neutrophils was detected as early as a few hours after the lesion with the neurotoxin. Interestingly, confocal imaging revealed that this phenomenon was transient, as infiltrated cells were sparse in the gut of mice 5 days after the administration of MPTP. Taken together, our data show that MPTP treatment induces a very fast inflammation response in the gut.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

35. LA RELAXINE-3 INDUIT UN EFFET SEXUELLEMENT SPÉCIFIQUE SUR LA PRISE ALIMENTAIRE ET L'EXPRESSION CÉRÉBRAL DE LA CORTICOLIBÉRINE CHEZ LE RAT

LENGLOS CHRISTOPHE, Calvez Juliane, Guèvremont Geneviève, Mitra Arojit, Timofeeva Elena. Centre de recherche de l'Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec, Faculté de Médecine, Université Laval.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude est de comparer les effets de la relaxine-3 sur la prise alimentaire, le taux de corticostérone plasmatique et l'expression de la corticolibérine (CRF) chez les rats mâles et femelles. **MÉTHODES :** La relaxine-3 a été injectée dans le ventricule cérébral latéral à une concentration de 25, 200 et 800 pmol. La prise alimentaire, le poids corporel, l'ARNm de c-fos et du CRF ainsi que le taux de corticostérone plasmatique ont été mesurés. **RÉSULTATS :** L'administration de 25 pmol de relaxine-3 a augmenté la prise alimentaire chez les femelles seulement et l'injection de 800 pmol de relaxine-3 a augmenté la prise alimentaire de manière significativement plus élevée chez les rats femelles que chez les rats mâles, de 30 à 60 minutes après l'injection. De plus, l'administration de 800 pmol de relaxine-3 a augmenté le gain de poids corporel, 24h après l'injection, seulement chez les femelles. Inversement, 60 minutes après l'injection de 800 pmol de relaxine-3, seuls les mâles ont connu une augmentation significative du taux de corticostérone plasmatique et de l'ARNm de c-fos et du CRF dans la partie parvocellulaire du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) tandis que seules les femelles ont connu une élévation des niveaux d'ARNm du CRF dans le noyau du lit de la strie terminale (BST). **CONCLUSION :** En conclusion, les rats femelles ont montré une plus grande sensibilité et un effet plus marqué de la relaxine-3 sur la prise alimentaire et le gain de poids corporel. Cette différence entre mâle et femelle pourrait s'expliquer par une modulation sexuellement spécifique des niveaux d'expression du CRF dans le PVN et le BST.

36. RÔLE DES CELLULES GRANULAIRES NOUVELLEMENT GÉNÉRÉES A L'ÂGE ADULTE DANS LE BULBE OLFACTIF

MALVAUT SARAH, David Linda Suzanne, Saghatelian Armen. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Université Laval.

OBJECTIF : Le bulbe olfactif est l'une des régions du cerveau dans laquelle perdure à l'âge adulte la production de nouveaux neurones dont la plupart se différencie en cellules granulaires GABAergiques (CGs). Plusieurs études se sont intéressées à comprendre le rôle de ces CGs dans les différents comportements olfactifs, donnant parfois des résultats contradictoires. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'encore aujourd'hui la population de CGs générée à l'âge adulte est considérée comme une population cellulaire homogène. L'objectif de nos travaux est de caractériser, sur la base de l'expression de différents marqueurs, diverses sous-populations de CGs afin de comprendre leur intégration dans le réseau bulbaire et leur implication dans les différents comportements olfactifs. **MÉTHODES :** L'expression de marqueurs a été étudiée à l'aide de marquages immunohistochimiques. Les propriétés électrophysiologiques des CGs ont été analysées suite à l'injection stéréotaxique de virus marquant spécifiquement les sous-populations. L'implication de ces sous-populations dans différentes tâches olfactives est étudiée grâce à l'expression du gène d'induction précoce cFos. **RÉSULTATS :** Nos travaux montrent qu'il est possible de diviser la population de CGs en au moins deux sous-populations, en fonction de l'expression ou non de la protéine kinase Ca²⁺/Calmoduline dépendante II α (CaMKII α), 50% des CGs qu'elles soient préexistantes ou produites à l'âge adulte exprimant cette enzyme. A l'état basal, 90% des cellules exprimant cFos sont également positives pour la CaMKII α . De plus, les cellules CaMKII α + néoformées reçoivent moins d'inhibition en comparaison de leurs homologues CaMKII α - (amplitude moins élevée des IPSCs spontanés et miniatures), ce qui pourrait expliquer pourquoi ces cellules sont majoritairement recrutées à l'état basal. Nos travaux actuels consistent à comparer l'implication des cellules CaMKII α + et CaMKII α - dans différentes tâches olfactives (déprivation olfactive, mémoire associative à long-terme, mémoire à court-terme, discrimination d'odeurs). **CONCLUSION :** Les cellules exprimant la CaMKII α semblent être plus susceptibles de répondre rapidement à une activité sensorielle et pourraient donc être les cellules recrutées préférentiellement lors de tâches olfactives à court-terme.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

37. EFFECTS OF BETA-BLOCKERS ON MILD COGNITIVE IMPAIRMENT PATIENTS DECLINE: A RETROSPECTIVE STUDY USING THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE DATABASE

R. MARCHAND a,b, A. Mouiha b, S. Duchesne a,b. a) Faculté de médecine, Université Laval, b) Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

BACKGROUND The main goal of this study is to measure the impact of a beta-blocker treatment on the progression of mild cognitive impairment (MCI) patients to Alzheimer's disease (AD), by comparing MCI groups with and without exposure to beta-blockers. **METHODS** A retrospective study was done using the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database. We selected 207 MCI patients who used beta-blockers during their follow-up in the ADNI study (Group #1), along with 207 MCI patients within the same study who were not under beta-blocker treatment (Group #2). We did survival and risk analysis for MCI to AD conversion, using confounding variables such as sex, age at screening, Mini Mental State Examination (MMSE) scores at screening, and the diversity of beta-blockers used by patients in the ADNI study. **RESULTS** Within Group #1, 60 patients converted to AD, while 140 patients have left the study before an 84 months follow-up limit. Within Group #2, 61 patients converted to AD, while 141 patients have left the study before 84 months. The Survival analysis for MCI to AD conversion showed little significance (Log-Rank $p = 0.0270$; Wilcoxon $p = 0.0742$). However, when comparing only those subjects in each group with a MMSE screening score between 28 and 30, we obtained a significant statistical difference in their survival results (Log-Rank $p = 0.0164$; Wilcoxon $p = 0.0228$). **CONCLUSIONS** Beta-blockers treatment has slightly affected the progression of MCI patients to AD in general, but more so in a group with slightly impaired cognition. It should be noted however that Group #2 showed a larger incidence of early withdrawal from the ADNI study. We were also unable to verify medication compliance.

38. ÉVALUATION DE LA PRISE DE DÉCISION PAR L'ULTIMATUM GAME CHEZ DIFFÉRENTES POPULATIONS CLINIQUES

MASSICOTTE, ELSA 1,2,3; Jackson, Philip 1,2,3; Fecteau, Shirley 2,3. 1-École de psychologie, Université Laval, 2-Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale, 3-Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

La prise de décision (PD) est un processus essentiel au bon fonctionnement quotidien. Dans l'Ultimatum Game (UG), une tâche expérimentale mesurant la PD, deux participants doivent se partager un montant d'argent, avec un «proposateur» qui divise la somme et un «receveur» qui doit l'accepter ou la refuser. Si l'offre est acceptée, l'argent est divisé telle que proposé, mais si l'offre est refusée les deux participants n'ont rien. Cette tâche est de plus en plus utilisée dans différents domaines, de l'économie aux neurosciences cognitives, et a récemment été utilisée pour étudier différentes pathologies. **OBJECTIF:** Cette revue de littérature vise à répertorier quelles populations cliniques présentent une performance déficitaire à l'UG. Une meilleure compréhension des processus cognitifs impliqués dans la tâche permettra de cibler les populations chez qui l'UG peut être utile. **MÉTHODE :** Une analyse des processus cognitifs impliqués dans l'UG ainsi que de la méthodologie et de la qualité des échantillons cliniques des études existantes a été fait afin de conclure quant à la performance à l'UG de ces populations. **RÉSULTATS :** Une performance déficitaire à l'UG est retrouvée chez les patients ayant une lésion cérébrale (cortex préfrontal ventromédial (CPVM), amygdale). Par contre, en ce qui concerne les psychopathologies (ex: schizophrénie et dépression), la littérature est davantage controversée. L'hétérogénéité clinique ainsi que différentes limites méthodologiques peuvent en partie expliquer ces résultats. **CONCLUSION :** Les pathologies associées au fonctionnement de certaines régions limbiques (CPVM, amygdale) engendrent une performance déficitaire à l'UG, mettant en évidence le rôle majeur de ces régions dans la PD dans l'UG. Ces déficits peuvent se répercuter dans plusieurs sphères de la vie des patients, notamment en situation sociale lorsque le système limbique est particulièrement sollicité. Par ailleurs, une sélection plus spécifique des groupes expérimentaux (ex: en fonction des symptômes) aiderait à tirer des conclusions plus précises sur la PD à l'UG des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

39. RESTAURATION DE L'INTÉGRITÉ DES NEURONES DOPAMINERGIQUES PAR UN TRAITEMENT AUX PRÉCURSEURS DE PLASMALOGÈNES

MIVILLE-GODBOUT EDITH, Bourque Mélanie, Morissette Marc, Smith Tara, Senanayake Vijitha, Goodenowe Dayan, Di Paolo Thérèse. Unité de Neurosciences, CHUL, Centre de recherche du CHU de Québec, Québec (Qc), Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Qc), Phenomenome Discoveries Inc., Saskatoon (SK).

INTRODUCTION: Il n'existe pas de cure pour la maladie de Parkinson. Le développement de traitement pour retarder l'apparition de la maladie est donc encouragé. Cependant, peu de produits sont connus pour permettre une restauration de l'intégrité neuronale. Cette étude s'est penchée sur un nouveau mécanisme de restauration : l'augmentation de plasmalogènes à la suite d'un traitement au 1-méthyle 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP). Les plasmalogènes dans les membranes permettent de réguler plusieurs fonctions telles que la libération vésiculaire des neurotransmetteurs, piéger de radicaux libres et stocker de lipides neuroprotecteurs, tels que l'acide docosahexaénoïque (DHA). **MÉTHODES:** Au premier jour, des souris mâles ont reçu quatre injections de MPTP (6 mg/kg) et ont ensuite été traitées pendant 5 jours avec des précurseurs biodisponibles de plasmalogènes soit, un précurseur contenant du DHA (PPI-1011) et un précurseur contenant de l'acide oléique (PPI-1025). Les souris ont été euthanasiées au 6e jour et les concentrations en amines biogènes au striatum ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Des doses de 5, 10 et 50 mg/kg ont été testées pour les deux produits. **RÉSULTATS:** Les souris MPTP non-traitées ont une déplétion en dopamine (DA) d'environ 60%. Le PPI-1011 et non le PPI-1025 a été partiellement efficace à la plus forte dose (50 mg/kg) pour contrer cette baisse en DA. Ensuite, des autoradiographies des transporteurs DAT et VMAT2 ont été réalisés au striatum et à la substance noire. Les résultats obtenus avec le transporteur VMAT2 et DAT nous permettent de dire qu'une dose de 50 mg/kg de PPI-1011 permet la restauration des neurones dopaminergiques striataux suite à l'administration de MPTP. Une forte corrélation entre les niveaux de DA et de DAT ou de VMAT2 est observé ce qui démontre que les précurseurs de plasmalogènes permettent de restaurer les terminaisons dopaminergiques. **CONCLUSIONS:** Le PPI-1011 à une dose de 50 mg/kg permet de restaurer les neurones endommagés par le MPTP.

40. SYMPTÔMES DÉPRESSIFS ET ATROPHIE DU CORTEX CINGULAIRE POSTÉRIEUR DANS LE TROUBLE COGNITIF LÉGER

MORIN-ALAIN VALÉRIE, RACINE ÉVA, Hudon Carol, Domingues Nélia Sofia. Institut universitaire en santé mentale de Québec, École de psychologie, Université Laval.

OBJECTIF: Le trouble cognitif léger (TCL) correspond à la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer (MA). Le TCL implique des déficits cognitifs et, dans la moitié des cas, des symptômes dépressifs (TCL/D+). La présence de symptômes dépressifs dans le TCL augmente les risques de progression vers la MA et accentue le déclin cognitif. Il est donc important de se questionner sur le statut nosologique du TCL/D+ afin de déterminer s'il s'agit d'un sous-type du TCL ou bien d'une entité distincte. Le cortex cingulaire postérieur (CCP) est une structure impliquée à la fois au niveau des symptômes dépressifs et cognitifs et est atrophiée en présence du TCL et chez des personnes âgées avec des symptômes dépressifs. L'objectif de l'étude était donc d'investiguer l'atrophie du CCP selon la présence ou l'absence de symptômes dépressifs chez les individus ayant un TCL. **MÉTHODES:** Ainsi, 19 TCL, 16 TCL/D+ et 12 participants contrôles (CTRL) ont été comparés quant à l'atrophie du CCP à partir d'images anatomiques obtenues par imagerie par résonance magnétique. **RÉSULTATS:** La moyenne du volume du CCP (mm^3) du groupe CTRL ($M = 872,2$, $ET = 78,8$) est plus élevée que celle du groupe TCL ($M = 810,7$, $ET = 293,7$) ainsi que celle du groupe TCL/D+ ($M = 709,4$, $ET = 267,4$). Par ailleurs, la moyenne du volume du CCP du groupe TCL est plus élevée que celle du groupe TCL/D+. Aucune différence significative n'a été trouvée quant au volume du CCP entre les trois groupes, $F(2,44) = 1,576$, $p = 0,218$. Toutefois, des tailles d'effet ont été calculées, $d = 0,27$ entre CTRL et TCL, $d = 0,81$ entre CTRL et TCL/D+ et $d = 0,31$ entre TCL et TCL/D+. **CONCLUSION:** La diminution du volume du CCP dans le groupe TCL/D+ semble être associée à la présence de symptômes dépressifs étant donné la taille d'effet forte entre les groupes TCL/D+ et CTRL et la taille d'effet faible entre les groupes TCL et CTRL. Les résultats suggèrent que les symptômes dépressifs modulent l'atrophie du CCP dans un contexte de TCL. Il semble donc y avoir des différences étiologiques entre le TCL et le TCL/D+. Dans l'ensemble, cette étude contribuera à l'enrichissement des connaissances en ce qui a trait au diagnostic précoce de la MA.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

41. INCREASED TAU PHOSPHORYLATION CORRELATES WITH PKA AND AKT ACTIVATION AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY IN 3XTG-AD MICE

NOËL ANASTASIA a , Poitras Isabelle b , Winston Charisse N. c , Burns Mark P. c, Planel Emmanuel a,b. a) Université Laval, Faculté de médecine, Québec, QC, Canada, b) CHU de Québec, CHUL, Axe Neurosciences, Québec, QC, Canada, c) Department of Neuroscience, Laboratory for Brain Injury and Dementia, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA.

AIM : we examined tau and phospho-tau accumulation in a transgenic AD mouse model 2 and 4 weeks post-CCI to determine if these acute changes can persist chronically after injury in the mouse. METHODS : 9 months old 3xTgAD mice were subjected to CCI and were euthanized at 2 or 4 weeks post-injury. Tau phosphorylation, APP cleavage, Tau kinases activation and phosphatases expression were examined in the ipsilateral and contralateral striatum by western blot analysis. RESULTS : An increase in Tau phosphorylation at the T205 residue was observed in the ipsilateral striatum of injured mice and was associated with Tau hyperphosphorylation at the AT8 and S422 epitopes 4 weeks post-injury. In this side, a sustained PKA activation was observed concomitantly with an increase of the activated form of Akt at 4 weeks. In the contralateral striatum, TBI induced a transient increase in Tau phosphorylation at the AT180 and S422 epitopes. This Tau hyperphosphorylation was associated with a temporary activation of Akt 2 weeks after CCI. The injured mice did not show any changes in either tau phosphatase levels or APP cleavage, as compared with sham mice. CONCLUSION : We show that CCI results in different patterns of Tau hyperphosphorylation and Tau kinases activation in the striatum of mice. Our data suggest that the hyperphosphorylation of Tau found in the ipsilateral striatum could be linked to sustained PKA activation, while transient Tau hyperphosphorylation observed in the contralateral side could be related to Akt activation. Moreover, these results provide evidence for the independent relationship between Tau hyperphosphorylation and APP processing in the TBI context.

42. DÉTECTION PRÉCOCE D'ANOMALIES STRUCTURELLES ET MOLÉCULAIRES DANS UN MODÈLE DE PEaux RECONSTRUITES PAR GÉNIE TISSULAIRE DÉRIVÉES DE PATIENTS SLA

PARÉ, BASTIEN ; Scott, François-Dominique ; Touzel Deschênes, Lydia ; Saikali, Stephan ; Gould, Peter ; Rouleau, Guy ; Dupré, Nicolas ; Berthod, François et Gros-Louis, François. Centre de recherche du CHU de Québec – LOEX/Hôpital de l'Enfant-Jésus.

OBJECTIF : La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte sélective des neurones moteurs. L'issue est mortelle quelques années à peine après la venue des premiers symptômes. Il est impossible présentement de prédire l'évolution de la maladie puisqu'il n'existe pas de méthode pour la diagnostiquer précocement ni de biomarqueurs de progression/pronostique. Il a récemment été démontré que plusieurs autres types cellulaires et autres organes situés à l'extérieur du système nerveux, notamment la peau, peuvent aussi être affectés dans la SLA. Toutefois, ce lien SLA-peau reste encore fort peu étudié. Dans cette perspective, nous avons été les premiers à développer un modèle in vitro original de peau humaine reconstruite en laboratoire dérivée de cellules de patients. Afin de valider ce modèle pour l'étude de la SLA et dans le but de développer une nouvelle approche diagnostique, nous souhaitons maintenant élargir notre étude afin d'inclure un plus grand nombre de patients, ainsi que de poursuivre l'analyse de ce modèle unique et novateur. MÉTHODES : Des colorations standards et plus spécialisées ont été utilisées afin de caractériser les peaux reconstruites dérivées des patients. Des coupes histologiques ont été analysées en microscopie conventionnelle et confocale. RÉSULTATS : Ce modèle nous a permis de mettre en évidence plusieurs anomalies structurales et moléculaires présentes uniquement chez les patients. Entre autres, les peaux reconstruites présentent une non-différenciation épidermique, une jonction dermo-épidermique anormale, une délamination et une désorganisation du collagène. Ces anomalies ont de plus été détectées chez plusieurs patients ne démontant à ce jour aucun symptôme clinique de la maladie. CONCLUSION : La possibilité de modéliser la SLA directement à partir de cellules somatiques des patients apporte une nouvelle dimension non seulement pour la compréhension des mécanismes pathologiques sous-jacents, mais aussi dans le traitement et le diagnostic de cette maladie encore incurable à ce jour.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

43. LA PLACE DES INTERNEURONES CALRETININE DU STRIATUM DANS UN MODELE MURIN DE LA MALADIE DE PARKINSON

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

OBJECTIF : Le fonctionnement du striatum, principale porte d'entrée des ganglions de la base est grandement altéré par la déafférentation dopaminergique qui caractérise la maladie de Parkinson. Malgré leur faible nombre, les interneurons du striatum jouent un rôle crucial dans le fonctionnement de cette structure. Cette étude a pour objectif de déterminer les propriétés neurochimiques et morphologiques des interneurons du striatum qui contiennent la calrétinine (CR) en condition normale, et de comparer ces données avec celles obtenues à partir d'un modèle murin de la maladie de Parkinson. **MÉTHODES :** Nous avons utilisé un anticorps dirigé contre la CR afin de marquer les interneurons du striatum qui contiennent cette protéine chez 3 groupes de souris C57BL/6 : contrôle, sham et lésées à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Nous avons aussi utilisé des souris double transgéniques (souris D₁/D₂) afin d'identifier facilement les neurones contenant les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂. Les sections immunomarquées ont été analysées avec un microscope confocal assisté d'un logiciel de stéréologie. **Résultats :** L'immunofluorescence pour la CR a permis de mettre en évidence l'existence de deux types d'interneurons distincts contenant cette protéine. Le premier type (CR1) possède un soma de petite taille (9-12 µm) avec des prolongements perlés très marqués. Le second type (CR2) est caractérisé par un soma de taille plus importante (15-20 µm) et peu de ramifications. L'utilisation de souris D₁/D₂ montre que les cellules CR1 et CR2 sont dépourvues de récepteurs dopaminergiques. Les deux types d'interneurons CR ont été retrouvés après lésion dopaminergique et nos données indiquent qu'une déafférentation dopaminergique n'affecte pas la morphologie et la densité des interneurons CR1. On remarque cependant une diminution marquée de la densité des interneurons CR2. **CONCLUSION :** Deux types d'interneurons exprimant la CR ont pu être mis en évidence dans le striatum. Nos résultats suggèrent qu'une lésion dopaminergique induit une réorganisation profonde de la microcircuitrie striatale impliquant les interneurons CR2.

44. INDUCTION OF NF-KB ACTIVATION BY ALS-LINKED UBIQUILIN-2 MUTANT

VINCENT PICHER-MARTEL, Ali AYOUAZ, Daniel PHANEUF and Jean-Pierre JULIEN. CRIUSMQ, Department of Psychiatry and Neuroscience.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most frequent adult-onset motor disease and is characterized by progressive death of upper and lower motor neurons. This degeneration leads to progressive paralysis of skeletal muscle and, unfortunately, to patient's death within 2-5 years of symptoms. Most of ALS cases are sporadic (90%) and only 5-10% are familial. In familial cases, some gene has been linked to the pathology like superoxide dismutase 1 (SOD1) (20%), TAR DNA-binding protein (TDP-43), FUS, P62/SQSTM1 or C9ORF72. Ubiquilin-2 (UBQLN2) plays an important role in ubiquitin proteasome system (UPS) and autophagy by connecting the UPS and ubiquitinated protein. Recently, an X-linked mutation in UBQLN2 gene has been discovered in (ALS) familial cases. Approximately twenty mutations have been identified and the main one is P497H. These patients developed cytoplasmic inclusions positive for major proteins implicated in this neurodegenerative disorder and also show UPS impairment. Furthermore, ALS patients without UBQLN2 mutation also express UBQLN2 positive inclusions, supporting an important role of this protein in ALS pathophysiology. There is an emerging role of nuclear factor kappaB (NF-κB) in ALS and other neurologic diseases. For example, it has been shown in our lab that TDP-43 upregulation can enhance activation of NF-κB. We used cell cultures to determine if UBQLN2 mutation and accumulation induce NF-κB activation in ALS pathology. Neuro2A cells, neurons derived from mouse, were stably transfected with NF-κB promoter luciferase reporter and then with UBQLN2 WT or P497H plasmids for 48 hours. Luciferase assay and western analysis show an increase in NF-κB activation in cells overexpressing UBQLN2 compare to cells transfected with pCMV-Ruby plasmid. These inclusions also seem to cause cellular stress which activate stress pathways, such as p38 and p42/44 mapk, and explain this NF-κB activation.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

45. MALADIE DE PARKINSON : ÉTUDE D'UNE NOUVELLE APPLICATION DU RALOXIFÈNE DANS UN CONTEXTE NEUROPROTECTEUR ET IMMUNOMODULATEUR AU NIVEAU DU PLEXUS MYENTÉRIQUE

POIRIER, ANDRÉE-ANNE^{1, 2}; Côté, Mélissa^{1, 3}; Bourque, Mélanie^{1, 2}; Morissette, Marc¹; Di Paolo, Thérèse^{1, 2}; Soulet, Denis^{1, 3}. ¹Axe neurosciences, Centre de recherche du CHU de Québec (CHUL); ²Faculté de Pharmacie; ³Faculté de Médecine, Dép. de psychiatrie et de neurosciences, Université Laval.

Les symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson sont souvent précédés de troubles gastro-intestinaux qui proviendraient d'une dysfonction des neurones dopaminergiques (DA) du plexus myentérique (PM). Des études ont démontré l'impact immunomodulateur des stéroïdes féminins dans la protection des neurones entériques du modèle de souris 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) et l'implication du récepteur membranaire des estrogènes couplé aux protéines G (GPER1). OBJECTIF: Évaluer le rôle neuroprotecteur et immunomodulateur du raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques utilisé dans le traitement de l'ostéoporose, au niveau du PM. MÉTHODES: Des souris adultes C57BL/6 ont reçu 2 injections par jour de raloxifène (62,5µg) et/ou l'antagoniste du GPER1, le G15, (10 ou 50µg) durant 10 jours. Au jour 5 du protocole, 4 injections de saline ou de MPTP (4,5mg/kg) ont été administrées. Au jour 10, les souris ont été sacrifiées, l'iléon a été fixé et microdissecté afin d'isoler le PM. Une coloration au Cuproline blue et des immunohistochimies avec les anticorps anti-tyrosine hydroxylase (TH) et anti-Ionized calcium binding adapter molecule 1 (Iba-1) ont été faites pour un comptage par stéréologie de neurones totaux, de neurones DA (TH+) et de macrophages (Iba-1+). RÉSULTATS: Chez les souris MPTP, nous observons une augmentation de 55% en macrophages et une perte de 85% des neurones TH+. Raloxifène protège 80% de ces neurones et diminue 40% des macrophages infiltrés avec le MPTP, suggérant ainsi un effet immunomodulateur du traitement dans ce modèle murin. Aucune différence n'est remarquée en neurones totaux, signifiant que la perte neuronale est spécifique aux neurones TH. En présence du G15 (10µg), raloxifène ne protège plus les neurones TH+ et n'abaisse plus les niveaux en macrophages, démontrant l'implication importante du GPER1. CONCLUSION: Ces résultats démontrent le potentiel neuroprotecteur et immunomodulateur du raloxifène dans le système nerveux entérique du modèle de souris MPTP.

46. GALECTIN-3: A FINE-TUNER OF MICROGLIA CYTOSKELETON AND MORPHOLOGY

RAHIMIAN REZA, Abdelhamid Essam, Lalancette-Hébert Melanie, Kriz Jasna. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Department of Psychiatry and Neuroscience, Laval University.

OBJECTIVE: Galectin-3 (Gal-3), a B-galactosides-binding lectin, has recently emerged as a novel molecule with immunoregulatory functions. Liberated by macrophages including activated microglia, Gal-3 is involved in cell adhesion, activation, proliferation, apoptosis and migration. Of note, recent investigations have revealed that Gal-3 is required for resident microglia activation and proliferation in response to ischemic insult. So far research addressing a regulatory role for Gal-3 in microglia morphology is lacking. In this study, we investigated the effects of Gal-3 on microglia morphology, migration and secretory pattern. Given the preferential expression of Gal-3 in glia and its prominent role in inflammatory/remodeling events, this lectin might serve as a potential interesting target in neuroinflammatory and neurodegenerative settings. METHODS: Primary microglia cell cultures, challenged with Gal-3, were exploited for the assessment of morphology and secretory profile using real-time PCR and immunofluorescence while migration was studied using scratch-wound assay. In vivo, microglia morphology was investigated by immunofluorescence following intracortical microinjection of Gal-3. RESULTS: In vitro measurements revealed that 24 hour-exposure of primary microglia with Gal-3 (5µM) increased the number and length of Filopodia via an IL4-dependent mechanism. Moreover, at transcriptional level, Gal-3 down-regulated pro-inflammatory cytokines (TNF-α and IL-1β) and up-regulated anti-inflammatory cytokine (IL-4) and IGF-1. Interestingly, Gal-3 augmented resting microglia migration 1 day after treatment. In vivo results indicated that 24 h, but not 72 h, following intracortical injection of Gal-3 (100ng/mouse) the microglia morphology switched to a more ramified state. CONCLUSION: Our results, in vitro and in vivo, demonstrate that Gal-3 induces microglial ramification, and this effect is elicited in an IL-4 receptor-dependent fashion. Interestingly, Gal-3 also modulates the cytokine profile of microglia toward an anti-inflammatory state. Together, these findings suggest the role of Gal-3 as a fine-tuner of microglia cytoskeleton and secretory profile.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

47. EFFETS RESPIRATOIRES DU RECEPTEUR MEMBRANAIRE ALPHA DE LA PROGESTERONE

ORLANE ROSSIGNOL, Ryma Boukari, Aida Bairam, Vincent Joseph. CHU de Québec, Hôpital Saint-François d'Assise.

Bien que la progestérone soit un important stimulant respiratoire, les mécanismes moléculaires expliquant ces effets sont mal connus. Les effets de la progestérone sont déterminés par deux formes de récepteurs, soit le récepteur nucléaire (nPR) ou les récepteurs membranaires (mPR) présent dans le tronc cérébral. Des études précédentes ont démontrées l'implication du nPR dans les effets respiratoires de la progestérone, mais le rôle des mPR n'est pas connu. Nous postulons que mPR α (un des mPR exprimé dans le tronc cérébral) contribue à la régulation de l'activité respiratoire. Pour ce faire, nous injectons des petits ARN d'interférence (siRNA) spécifique pour mPR α dans le IVE ventricule chez des souris femelles adultes. Après 14 jours d'infusion, nous enregistrons la ventilation (V_E) et la consommation d'oxygène (VO_2) par pléthysmographie à corps entier, en condition de base (normoxie), en hypoxie (12% O₂), hypercapnie (5% CO₂) et hypoxie-hypercapnie (5% CO₂ + 12 % O₂ - 5 minutes chaque). Pour chaque test, nous avons reporté une réponse rapide (1 min) et tardive (4 min). En condition de base, l'infusion de siRNA mPR α augmente VO_2 (3.1 ± 0.2 vs. 2.5 ± 0.1 ml/min/100g, $p=0.026$), et diminue le ratio V_E/VO_2 (34.3 ± 3.4 vs. 48.7 ± 4.9 , $p=0.027$), signe d'une hypoventilation. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est réduite lors de la première minute d'exposition chez les souris traitées (291 ± 47 vs. 429 ± 38 ml/min/100g - $p=0.0026$), mais n'est pas différente à 4 minute (331 ± 30 vs. 342 ± 23 $p=0.8$). Il n'y pas de différence significative pour la réponse à l'hypoxie ou à l'hypoxie+hypercapnie. mPR α semble donc contribuer à la régulation métabolique et respiratoire en condition de base, et à la réponse ventilatoire à l'hypercapnie chez les souris adultes femelles.

48. AGE-DEPENDENT CYTOPLASMIC TDP- 43 ACCUMULATION IN CEREBRAL ISCHEMIA

SAISAMPATH.T1, Senthil Krishnasamy¹, Yuan Cheng Weng¹, Frédéric Calon², Jasna Kriz¹. ¹ Department of Psychiatry and Neuroscience, Laval University (CRIUSMQ), ² Faculty of pharmacy, Laval University (CHUL).

INTRODUCTION: The biological role of TDP43 in the brain is not well understood and it has been detected recently in pathological inclusions in the cytoplasm and nucleus of both neurons and glia of ALS, FTD and in Alzheimer's disease suggesting a role in inflammation induced neurodegeneration. Experimentally and clinically, stroke is followed by acute and prolonged inflammatory responses. Our initial studies revealed that as in chronic neurodegeneration, ischemic injury is associated with a long term and age-dependent cytoplasmic accumulation of TDP-43. Because stroke represents a major risk factor for development of Alzheimer's style dementia later in the life we propose that TDP-43 may play a role. **METHODS:** We used WT mice as well as transgenic TDP43^{315T} mice. The stroke was induced by middle cerebral artery occlusion followed by different reperfusion time periods. In vivo bioluminescence imaging: The images are taken using IVIS 200 imaging system and 20 min prior to the imaging session mice will administer with luciferine intraperitoneally (150mg/kg body weight). Immunohistochemistry was performed on paraformaldehyde fixed sections with respective Primary, followed by Alexa Fluor 488 or 594 secondary antibodies. Finally sections are observed under microscope. Protein analysis of the brain lysates are carried out by western blot. **RESULTS:** Immunohistochemistry data and western blot analysis revealed an age-dependent shift of TDP-43 protein into the cytoplasm after stroke in neurons as well as in glial cells. The aging was also associated with an increase in cytoplasmic TDP-35 fragment involved in the formation of aggregates. In vivo imaging data showed there is an up-regulation of TLR2 response in TLR2-TDP43^{315T} double transgenic mice. **CONCLUSION:** Our results revealed a long term and age -dependent accumulation of the TDP-43/TDP-35 protein in the cytoplasm of neurons and some glial cells. Further analysis using transgenic models revealed that over-expression of the human TDP-43 leads to an increase in post-ischemic inflammatory and significant increase in ischemic lesions. Taken together our results suggest a role of TDP-43 in modulation of age-dependent neuroinflammation.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

49. IDENTIFICATION DE PARTENAIRES PROTÉIQUES DE PRESENILIN-1 (PS1)

TENDRON, CAROLINE, Huard Caroline, Godin Chantal, Lévesque Georges. Centre de recherche du CHUL, Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Laval.

INTRODUCTION : La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus répandue au Canada en représentant 64 % des cas. Sa forme majoritaire «sporadique» touche des patients âgés, mais la forme «familiale» peut survenir chez des patients de 30 et 55 ans dont l'espérance de vie est alors très réduite. Ceux-ci présentent une mutation autosomique dominante touchant dans 60% des cas le gène PS1. La précocité du phénotype est difficilement explicable par une seule augmentation de peptides amyloïdes. Ainsi, l'implication de PS1 dans une voie de signalisation est donc questionnée, sa mutation menant alors à une neurodégénérescence précoce à travers une voie co-existante à la cascade amyloïde. **OBJECTIF :** Identifier de nouveaux partenaires protéiques de PS1 sous sa forme WT ou mutée, lui conférant alors un rôle inédit dans le développement de la maladie d'Alzheimer. **MÉTHODES :** En premier lieu, un criblage par double hybride en levure a été effectué, après avoir mis au point la méthode « split-ubiquitin » ayant l'avantage de permettre l'étude de protéines membranaires hydrophobes telles que PS1. Par la suite, après avoir identifié de nouvelles protéines partenaires de PS1, nous étudierons l'interactome de la protéine en conditions cellulaires, grâce aux méthodes d'immunoprécipitation et d'immunofluorescence. **RÉSULTATS :** Le criblage d'une banque d'ADNc d'extrait de cerveau humain a permis l'identification d'un nouvel interactome de PS1 qui reste à étudier en cellule humaine, en cas de phénotype conséquent observable : un nouveau angle d'étude de la maladie d'Alzheimer pourrait bien alors être envisagé.

50. LA DIÈTE RICHE EN GRAS ACCÉLÈRE LA PATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER CHEZ LA SOURIS APP/PS1

THÉRIAULT, PETER ; ElAli, Ayman ; Rivest, Serge. Centre de Recherche du CHU de Québec-CHUL, Département de médecine moléculaire, Université Laval.

OBJECTIF : La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative se caractérisant principalement par l'accumulation de la protéine toxique beta-amyloïde (Abeta) dans le parenchyme et la vasculature cérébrale. Il est proposé que la défaillance de l'unité régulatrice de la barrière hémato-encéphalique (BHE), soit l'unité neurovasculaire (UNV), contribuerait au développement de la MA. L'âge et la diète riche en gras constituent deux facteurs primaires associés à la MA, dont leur impact sur l'UNV demeure peu connu. Cette étude vise à caractériser les mécanismes moléculaires soulignant le rôle de ces facteurs dans la pathogénèse de la MA. **MÉTHODES :** Des souris transgéniques APP/PS1 âgées de 3 mois et 12 mois ont été exposées à une diète riche en gras (21,2% de gras) pendant 4 mois. Par la suite, les fonctions cognitives ont été évaluées par des tests comportementaux (T-water maze, New Object Recognition). Les niveaux d'Abeta solubles et insolubles ont été mesurés par ELISA et par analyse stéréologique d'un immunomarquage 6E10 en fluorescence respectivement. Puis, les niveaux sanguins de LDL-oxydés ont été mesurés par ELISA et les populations de monocytes ont été étudiées par cytométrie en flux. **RÉSULTATS :** Les résultats comportementaux obtenus ont révélés que la diète riche en gras accélère le déclin cognitif et ce, de façon partiellement dépendante de l'Abeta au cerveau. Nous avons également observé chez ces animaux une augmentation significative des taux sanguins de LDL-oxydés, ce qui corrèle avec la hausse des niveaux de monocytes pro-inflammatoires dans la circulation sanguine, qui contribuerait au stress oxydatif. **CONCLUSION :** Le mécanisme suspecté impliquerait l'interaction entre le LDL-oxydé et le récepteur LOX-1 exprimé sur l'endothélium cérébral, induisant la production de peroxy-nitrite par les cellules endothéliales, et provoquant ainsi une hypoperfusion via la contraction des péricytes. Ce phénomène mènerait au dysfonctionnement de la BHE, contribuant à l'accumulation de l'Abeta au cerveau et à l'accélération de la perte de plasticité synaptique associée à l'âge, soient deux phénomènes pouvant ainsi contribuer aux déficits cognitifs observés chez les animaux sur la diète riche en gras.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

51. RÔLE DE DSCAM DANS LE DÉVELOPPEMENT DU CIRCUIT LOCOMOTEUR SPINAL

THIRY LOUISE, Bretzner Frédéric. Centre de Recherche du CHU de Québec – CHUL, Axe Neurosciences, Faculté de Médecine, Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Laval.

OBJECTIF: Plusieurs voies moléculaires contribuent au développement du circuit locomoteur spinal. Alors qu'il existe une abondante littérature sur le rôle de Netrin-1 et de son récepteur DCC, nous avons peu d'information sur le rôle de DSCAM (une molécule d'adhérence cellulaire associé au Syndrome de Down). Pourtant, en se liant à Netrin-1, DSCAM pourrait contribuer comme DCC à la formation du circuit spinal contrôlant la locomotion. L'objectif de cette recherche est d'étudier le rôle fonctionnel de DSCAM dans le développement du circuit locomoteur spinal. **MÉTHODES:** Nous prélevons des moelles épinières de souris contrôles et mutants pour le gène DSCAM afin d'enregistrer l'activité électroneurographique (ENG) des racines ventrales L2 et L5 (associées aux fléchisseurs et extenseurs respectivement). La préparation de moelle épinière isolée permet d'analyser le circuit locomoteur spinal, sans l'influence des inputs descendants du cerveau ou ascendants de la périphérie. Un cocktail de neurotransmetteurs (NMDA, Sérotonine, Dopamine), mimant le contrôle descendant, est ajouté afin d'induire une activité de type locomotrice. **RÉSULTATS:** Les moelles épinières des souris mutantes pour DSCAM présentent des bouffées ENG d'amplitude et de durée moyennes comparables à celles des contrôles, suggérant un patron locomoteur normal chez le mutant. Bien que le rythme locomoteur moyen soit semblable dans ces deux lignées de souris, la fréquence locomotrice est plus variable chez le mutant DSCAM comparativement au contrôle. Concernant la coordination locomotrice, alors que le couplage entre les activités ENGs des racines L2 et L5 est comparable chez le mutant et le contrôle, le couplage entre les racines ventrales gauche et droite d'un même segment varie beaucoup plus chez le mutant (entre alternance et synchronisation) que chez le contrôle. **CONCLUSION:** Cette variabilité dans l'alternance gauche-droite suggère que DSCAM jouerait un rôle dans le développement normal du circuit spinal responsable de la coordination bilatérale. Dans le futur, nous planifions d'identifier et de caractériser les populations neuronales spinales exprimant DSCAM. Subventionné par le CRSNG et le FRQS.

52. INCREASED TAU PHOSPHORYLATION IN RESPONSE TO COLD EXPOSURE IS MORE IMPORTANT IN AGED THAN IN YOUNG MICE

TOURNISSAC MARINE, Vandal Milène, Calon Frédéric. Centre de recherche du CHU de Québec - CHUL, Faculté de Pharmacie, Université Laval.

OBJECTIVE : Old age, the principal risk factor of Alzheimer's disease (AD), is linked to a decrease in peripheral metabolism and body temperature. Lower body temperature is known to increase tau phosphorylation, a neuropathological hallmark of AD. In this study, we determined whether old age potentiates cold-induced tau phosphorylation. **METHODS :** We compared the effects of cold exposition (4°C for 24 hours) in old (18-month-old) versus young (6-month-old) mice by Western Blot in cortex extracts. **RESULTS :** Although cold exposure decreased body temperature similarly in young (-4.3%, $p < 0.0001$) and old mice (-4.5%, $p < 0.0001$), its effect on tau phosphorylation in the cortex was more pronounced in old mice than in young mice. Despite that cold exposure increased tau pSer202 in both old and young mice (+128%, $p < 0.03$ and +73%, $p < 0.01$, respectively), only old mice displayed a rise in tau pThr181 (+38%, $p < 0.02$) following exposure to 4°C. Furthermore, while tau phosphorylation at site pSer202 correlated with body temperature in old ($r^2 = 0.43$, $p < 0.005$) and young mice ($r^2 = 0.16$, $p < 0.04$), phosphorylation of tau pThr181 and pThr231 correlated with temperature in old mice ($r^2 = 0.47$, $p < 0.002$ and $r^2 = 0.28$, $p < 0.03$, respectively), but not in young mice ($r^2 = 0.02$, $p \sim 0.5$ and $r^2 = 0.11$, $p \sim 0.1$, respectively). Interestingly, a significant increase in CaMKII (+72%, $p < 0.01$) was observed only in old mice after cold exposition, suggesting a specific role of this kinase in tau phosphorylation in old mice. **CONCLUSION :** The present results suggest that a colder ambient temperature influences tau phosphorylation more importantly in old than in young mice. Old age may thus be associated with a higher susceptibility to a change in environmental temperature, which could contribute to enhance the risk of developing AD.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

53. THE EFFECTS OF SUBTHALAMIC DEEP BRAIN STIMULATION ON METAPHOR COMPREHENSION AND LANGUAGE ABILITIES IN PARKINSON'S DISEASE

TREMBLAY CHRISTINA^{1,2}, Macoir Joël^{1,2}, Langlois Mélanie³, Cantin Léo³, Prud'homme Michel³, Monetta Laura^{1,2}. ¹Département de réadaptation, Université Laval, ²Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, ³Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus.

OBJECTIVE: The beneficial effects of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) on Parkinson's disease (PD) motor symptoms have been largely demonstrated. However, the effects of STN-DBS on cognitive abilities are still controversial and its impact on high-level language abilities such as metaphor comprehension has been overlooked. The aim of this study was to determine the effects of STN-DBS on metaphor comprehension and language abilities (verbal fluency, lexical and semantic processing) in PD. **METHODS:** Eight PD individuals with bilateral STN-DBS and twenty healthy elderly without neurological impairment (controls) were recruited. The PD and control groups were comparable in age, education, gender and depressive symptoms severity. The PD participants were first evaluated OFF-DBS and, at least seven weeks later, ON-DBS. Performance on metaphor comprehension, lexical decision, word association and verbal fluency tasks were compared between ON and OFF-DBS and between the PD and control groups. In addition, motor symptoms severity was compared ON and OFF-DBS in the PD group. **RESULTS:** As expected, STN stimulation had a significant beneficial effect on motor symptoms in PD. However, this electrical stimulation had neither effect on metaphor comprehension nor on lexical and semantic abilities. **CONCLUSION:** These outcomes suggest that STN stimulation may have dissociable effects on motor and language functions.

54. AGE-DEPENDENT IMPAIRMENT OF GLUCOSE TOLERANCE IN THE 3XTG-AD MOUSE MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

VANDAL MILÈNE^{1,2,3}; White Phillip J.^{3,4,5,6}; Chevrier Geneviève^{5,6}; Tremblay Cyntia²; St-Amour Isabelle^{1,2}; Planel Emmanuel²; Marette André^{3,5,6}; Calon Frédéric^{1,2,3}. ¹Faculté de pharmacie, Université Laval. ²Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHU de Québec (CHUL). ³Institut des Nutraceutiques et des Aliments Fonctionnels, Université Laval. ⁴Sarah W. Stedman Nutrition and Metabolism Center, Duke Institute of Molecular Physiology, North Carolina, USA. ⁵Département de Médecine, Axe de cardiologie, Faculté de Médecine de l'Université Laval. ⁶Institut universitaire de pneumologie et de cardiologie de Québec.

Alzheimer's disease (AD) has been associated with type II diabetes (T2D) and obesity in several epidemiological studies. To determine whether AD neuropathology can cause peripheral metabolic impairments, we investigated metabolic parameters in the 3xTg-AD mouse model of AD, compared to non-transgenic (NonTg) controls, at 6, 8 and 14 months of age. We first found a more important cortical A β accumulation (2 and 3.5 fold increase A β 42 in soluble and insoluble fraction, respectively) in female 3xTg-AD mice compared to male. Furthermore, female 3xTg-AD mice displayed a significant deterioration of glucose tolerance (AUC +118 % vs NonTg mice at 14 months). Fasting plasma insulin rose 2.5-fold from 6 to 14 months of age in female 3xTg-AD mice. Glucose intolerance and cortical amyloid pathology were more important in females progressed with age. Interestingly, pancreatic amyloid proteinopathy was detected in 3xTg-AD mice and could underlie the observed deficit in glycemic response. The present results suggest that AD-like neuropathology extends to the pancreas in the 3xTg-AD mouse and could contribute to a pathological self-amplifying loop between AD and T2D.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

55. REORGANIZATION OF THE SEROTONIN INNERVATION OF THE GLOBUS PALLIDUS IN A PRIMATE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

CARL WHISSEL¹, Lara Eid¹, Dave Gagnon¹, Thérèse DiPaolo², André Parent¹ and Martin Parent¹. ¹Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, ²Centre de recherche du CHU de Québec.

OBJECTIVE: The main purpose of this light and electron microscopic study is to characterize neuroadaptive changes of serotonin (5-HT) axons in the internal (GPi) and external (GPe) pallidum following dopaminergic denervation in a primate model of Parkinson's disease. **METHODS:** Eight cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) were used: 4 were rendered parkinsonian by systemic injections of the neurotoxin MPTP and 4 served as controls. The state of the pallidal 5-HT innervation was evaluated by means of immunohistochemistry with an antibody raised against the 5-HT transporter (SERT). **RESULTS:** In MPTP-intoxicated monkeys, unbiased quantification at the light microscopic level revealed a two-fold increase in the density of SERT+ axon varicosities in the GPi ($0.73 \pm 0.07 \times 10^6$ SERT+ axon varicosities/mm³ vs. 0.43 ± 0.05) and the GPe (0.61 ± 0.10 vs. 0.31 ± 0.03), mostly observed in the anterior sectors of both pallidal segments. Electron microscopic analysis indicated that the morphological features of SERT+ axon varicosities in the GPi and GPe were similar between MPTP and control monkeys. Compared to unlabeled profiles, only few SERT+ axon varicosities were seen to establish a synaptic contact in the GPi (synaptic incidence of $23 \pm 2\%$) and the GPe ($31 \pm 10\%$) of control monkeys. A slight decrease of this synaptic incidence for SERT+ axon varicosities was observed in the GPi ($16 \pm 4\%$ vs. $23 \pm 2\%$) and the GPe ($21 \pm 7\%$ vs. $31 \pm 10\%$) of MPTP monkeys when compared to controls, though such difference was not statistically significant. The few synaptic contacts established by SERT+ axon varicosities observed in the pallidum were of the symmetrical and asymmetrical types in equal proportions and targeted exclusively dendritic profiles. **CONCLUSION:** Our data indicate that dopaminergic lesion leads to an increase of the number of 5-HT axon varicosities in both pallidal segments. This reorganization of 5-HT afferent projections may be involved in deregulated neuronal firing pattern of pallidal neurons noted in Parkinson's disease as well as in the expression of motor symptoms and L-Dopa-induced dyskinesia.

Services à la communauté scientifique

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

CENTRE DE NEUROPHOTONIQUE

Le Centre de neurophotonique est une installation unique, à la fine pointe de la technologie, dédiée à la compréhension du cerveau, au développement d'outils de diagnostics des désordres du cerveau et à la photothérapie. Cette installation novatrice a été créée à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ) dans le but de trouver de nouvelles avenues de recherche dans ces importants champs d'étude en neurosciences. Les membres du Centre de neurophotonique utilisent les méthodes les plus innovatrices qui intègrent la neuroscience et la physique. Notre équipe est composée de professeurs, de professionnels de recherche, de stagiaires post-doctoraux, d'étudiants aux cycles supérieurs, et de personnel technique et administratif hautement qualifiés. <http://neurophotonics.ca/fr/>

PLATEFORME DE TRI CELLULAIRE

ISABELLE LABONTE, Yves De Koninck.
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-FACS Aria II 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>

PLATEFORME D'OUTILS MOLÉCULAIRES

MARIE-ÈVE PAQUET, Nizar Chetoui, Ann Lorrain, Isabelle Labonté, Julie Fréchette.
CRIUSMQ, Centre de neurophotonique, Université Laval.

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 de type AAV, lentivirus, rétrovirus, adénovirus. La plateforme offre des services de consultation et développement de stratégie pour vos projets spécifiques ainsi qu'une aide technique. Une gamme d'outils moléculaires et de vecteurs viraux sont déjà disponibles pour les chercheurs dans tous les domaines de la neuroscience. <http://neurophotonics.ca/fr/pom>

PLATEFORME DE BIOSTATISTIQUE

La plateforme de biostatistique du centre de recherche de l'IUSMQ a pour mission d'offrir un support méthodologique et statistique de pointe à la recherche en neurosciences. De l'élaboration du meilleur devis d'étude à la rédaction d'articles scientifiques, notre équipe possède les expertises requises pour concevoir votre plan d'échantillonnage, maximiser la puissance de votre étude et, surtout, analyser vos données de manière à exploiter leur plein potentiel et à en valoriser la portée des résultats. Notre équipe, constituée de biostatisticiens, épidémiologistes et mathématiciens, a déjà largement contribué à l'avancement des connaissances en psychiatrie génétique en plus d'avoir révélé des endophénotypes et biomarqueurs de risque pour ces maladies mentales. Notre expérience sur plus de 15 ans s'étend par ailleurs à plusieurs autres approches incluant les essais cliniques, les GLMs ou les tests de non-infériorité. C'est finalement dans un esprit de collaboration et de poursuite d'excellence et de rigueur scientifique que notre plateforme de biostatistique vous invite à venir nous rencontrer.

Présentations par affiche Grand Salon, Pavillon Pollack

CONSORTIUM D'IMAGERIE EN NEUROSCIENCES ET SANTE MENTALE DE QUEBEC (CINQ)

Philip Jackson, Pascale Tremblay, Ghita Kettani et Pierre-Emmanuel Michon.

Le Consortium d'imagerie en neurosciences et santé mentale de Québec (CINQ) est un regroupement libre de chercheurs, étudiants et cliniciens qui supporte le développement de l'expertise et des infrastructures de différentes techniques d'imagerie dans la grande région de Québec. Notre mission est de promouvoir et faciliter la recherche en neuroimagerie à Québec et de contribuer à former les chercheurs de demain. Ainsi, toutes nos actions ont comme objectif de proposer à la communauté scientifique un forum commun pour le partage d'expertise, du soutien scientifique et technique pour la préparation et la réalisation de projets, ainsi que l'organisation d'activités scientifiques, méthodologiques et techniques autour du thème de la neuroimagerie et des neurosciences cognitives et sociales. Chaque année, nous organisons une quinzaine de conférences méthodologiques et scientifiques, ainsi que des ateliers de formation pratique sur l'acquisition et le traitement des données, les logiciels de présentation de stimuli, et les langages de programmation en neuroimagerie (Unix, Matlab, etc.). Nous organisons également une journée scientifique annuelle, et, en nouveauté cette année, une école d'été en neuroimagerie (morphométrie)! Les membres du CINQ ont accès aux plateformes d'IRM (IRM anatomique, fonctionnelle, diffusion, spectroscopie, et vasculaire) à un tarif horaire préférentiel. Nous offrons également un support au développement d'études et contrôle de la qualité lors de l'acquisition de données IRM, mais aussi EEG et autres. Nous finançons une heure de développement de protocole pour tous les nouveaux projets IRM. Nos membres étudiants ont accès à des bourses de formation pour assister à des activités de formation dans le domaine de la neuroimagerie. Pour devenir membre, vous informer davantage sur la programmation annuelle des conférences du CINQ et recevoir des infolettres vous invitant à nos conférences, visitez notre site web: <http://www.cinq.ulaval.ca/>

PLATEFORME DE GÉNOMIQUE DU CRIUSMQ

CHAGNON YVON, LAMARCHE JULIE, ST-GERMAIN LISE, MERCIER MÉLANIE.
Centre de recherche de l'USMQ, Département de médecine, Université Laval.

La plateforme de génomique du CRIUSMQ vise à offrir aux chercheurs des outils et les connaissances pour le développement et l'application d'analyses en génomique. Cette plateforme originalement constituée d'un système de génotypage à moyen débit basé sur des séquenceurs automatiques de l'ADN et d'appareils PCR de 96 et 384 puits a été mise à jour grâce à un octroi de la Fondation Canadienne pour l'Innovation. Ainsi, un système à haut débit d'analyse en microchips pouvant analyser jusqu'à 96 sujets simultanément sont venus s'ajouter à ce système de génotypage. Le système inclue deux appareils à hybridation et de lavage automatisé, un lecteur de microchips (48 positions; Tecan) à haute résolution (2 microns) pouvant lire les lames à haute densité (2.1 millions de sondes), et un système d'analyse de la qualité et de quantification de l'ARN (Bioanalyzer). Le système à microchips permet d'analyser autant les variations simple nucléotide (SNP) que les expressions en ARN. De plus, nous avons un PCR en temps réel (96 et 384 puits; LightCycler 480) qui permet de quantifier précisément le nombre de molécules d'ADN ou d'ARN d'un gène ou d'une sonde retrouvées dans un extrait biologique donné, ainsi que le génotypage des SNPs. Enfin, nous avons un système de pyroséquençage PyroMark Q96. Ce système permet une quantification précise par séquençage de l'expression différentielle en ARN selon les allèles et les haplotypes présents d'un gène, ainsi que l'évaluation de la méthylation de l'ADN. Ce système permet également le génotypage des SNPs individuellement ou sur des ADNs regroupés par cas et témoins, par exemple, pour en évaluer a priori l'informativité. Un accès aux appareils pour une utilisation personnelle ou la réalisation de projets 'clé en main' sont offerts par la plateforme de génomique du CRIUSMQ.

Présentations par affiche

Grand Salon, Pavillon Pollack

PRÉSENTATION DU SERVICE COMMUN D'ANALYSE FONCTIONNELLE PRÉCLINIQUE ET ÉVALUATIVE DES COMPORTEMENTS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES DU CR-CHU DE QUÉBEC

MOHAMMED FILALI, PhD.
Centre de recherche du CHU de Québec, Axe Neurosciences.

Ce service commun d'analyse comportementale est une infrastructure scientifique et technologique pour la recherche biomédicale. Nous avons les connaissances et l'expérience nécessaires pour aider les chercheurs à développer un plan d'action qui permet de comprendre les concepts, méthodes et outils dédiés à des études comportementales et fonctionnelles. La plateforme est un maillon essentiel dans le domaine de la recherche et le transfert de connaissances vers la clinique. Nous offrons une approche intégrative originale pour le diagnostic et le traitement des troubles comportementaux des modèles précliniques complexes de maladies Humaines. Avec notre vaste expertise et nos techniques évaluatives automatisées, nous répondons à vos demandes en offrant le service dont vous avez besoin pour augmenter l'impact et la visibilité de vos travaux de recherches. Nous travaillons en étroite collaboration avec nos partenaires académiques ou industriels externes pour développer des protocoles appropriés qui permettent de réduire leurs dépenses et d'optimiser la productivité. Alors ne perdez pas de temps et contactez-nous pour discuter de vos besoins et profitez de notre service personnalisé. Visitez notre site web pour connaître de plus amples informations sur les services offerts. Mohammed Filali, PhD, responsable scientifique. Centre de recherche du CHU de Québec (CHUL), 2705, boulevard Laurier, Québec (Qc), G1V 4G2, Tél. : 418-525-4444, poste 46452 mohammed.filali@crchuq.ulaval.ca; www.crchudequebec.ulaval.ca/neurobehavioral

– Maladies neurologiques et neurodégénératives

- Vieillesse et Alzheimer
- Parkinson
- Huntington
- Ataxies spino-cérébelleuses
- Ataxie de Friedreich
- Sclérose latérale amyotrophique
- Charcot-Marie-Tooth
- Dystrophie musculaire de Duchenne

– Maladies neuroimmunologiques

- Sclérose en plaques

– Troubles neuropsychiatriques

- Anxiété et dépression
- Schizophrénie
- Épilepsie
- Troubles bipolaires
- Troubles obsessionnels-compulsifs

– Troubles de développement

- Autisme
- Syndrome du X fragile
- Syndrome de Down
- Syndrome de Gilles de la Tourette

– Troubles du sommeil et du cycle circadien

- TDAH (troubles du déficit de l'attention)

– Troubles métaboliques et cardiovasculaires

- Diabète, obésité, hypertension...

– Dysfonctionnement immunitaire/inflammation

- Douleurs neuropathiques et spinales
- Douleurs cancéreuses (prostate, endométriose...)
- Douleurs arthritiques rhumatismales

– Toxicité et maladies infectieuses

- Exposition prénatale à l'alcool ou drogues...
- Infection et affection pulmonaire (grippe, asthme...)
- Infections virales ou bactériennes (sida, syphilis, toxoplasmose, Leishmaniose...)

– Facteurs environnementaux

- Facteurs de risques (nutrition, sédentarité, stress...)

– Pharmacologie comportementale

- Évaluation des traitements thérapeutiques (pharmacothérapie, immunothérapie, chimiothérapie, pharmacogénétique, optogénétique...)
- Prédire l'efficacité et les effets secondaires de nouveaux traitements avant l'application thérapeutique chez l'humain

