



**neuro  
québec**

**PROGRAMME  
ET  
RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS**

---

**18E JOURNÉE DE LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES**

**PRÉSENTÉE PAR TANABE PHARMA CANADA**

**Pavillon Alphonse-Desjardins, Université Laval**  
| 16 FÉVRIER 2026

NOS COMMANDITAIRES



# Tanabe Pharma Canada



## TABLE DES MATIÈRES

NOS COMMANDITAIRES	1
MOT DE BIENVENUE DU COMITÉ ORGANISATEUR	3
PROGRAMME DE LA JOURNÉE 2026	5
CHERCHEURS DE LA RELÈVE	8
CONFÉRENCIER D'HONNEUR	10
PRÉSENTATIONS PAR AFFICHES	11



Tanabe Pharma  
Canada

Partenaire principal de l'évènement

**Notre  
potentiel**  **d'action**

## MOT DE BIENVENUE DU COMITÉ ORGANISATEUR

### **Bienvenue à la 18e Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval!**

Cette journée s'adresse aux étudiants, stagiaires postdoctoraux, professeurs et cliniciens membres du réseau de l'Université Laval et impliqués dans la recherche en neurosciences ainsi qu'à ceux que ce secteur de recherche intéresse. Cette rencontre annuelle constitue une occasion privilégiée de présenter vos travaux de recherche, d'en apprendre davantage sur les travaux des autres, de rencontrer de nouveaux collègues et d'établir des collaborations scientifiques fructueuses.

Cette journée permettra de mettre en valeur la qualité remarquable de la relève dans le domaine de la recherche en neurosciences à l'Université Laval par le biais de conférences scientifiques prononcées par de jeunes chercheurs, ainsi que de souligner la qualité de la recherche de chercheurs établis qui contribuent à faire rayonner l'Université Laval ici et à l'étranger.

Nous vous attendons en grand nombre!

**Michel-Pierre Coll, Christian Éthier, Chantelle Sephton, Zohreh Vaziri, Aoxue Miao, Joshua Duquette, Antoine Cyr-Bouchard, Dylan Musiol et Catherine Déry**

Comité organisateur de la 18<sup>e</sup> Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval

# MEMBRES DU COMITÉ ORGANISATEUR 2026

## CO-PRÉSIDENTS

### **Michel-Pierre Coll**

Professeur, Faculté des sciences sociales et chercheur au Cirris

### **Christian Éthier**

Professeur, Faculté de médecine et chercheur au Centre de recherche CERVO

## MEMBRES

### **Chantelle Sephton**

Professeure, Faculté de médecine et chercheure au Centre de recherche CERVO

### **Aoxue Miao**

Étudiante au doctorat, Centre de Recherche CERVO

### **Joshua Duquette**

Étudiant au doctorat, Cirris

### **Antoine Cyr-Bouchard**

Étudiant au doctorat, Cirris

### **Zohreh Vaziri**

Étudiante au doctorat, centre de recherche CERVO

### **Dylan Musiol**

Étudiant au doctorat, CRCHU de Québec-UL

## SOUTIEN LOGISTIQUE

Catherine Déry (coordination)

Julie Poupart (webmestre)

# PROGRAMME DE LA JOURNÉE 2026

	<b>BIENVENUE</b> <i>Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins</i>
8h00-8h30	Accueil et inscription
8h30-8h35	Mot de bienvenue au nom du comité organisateur (Michel-Pierre Coll)
8h35-8h55	Allocution de <b>Christophe Proulx</b> , directeur de NeuroQuébec et présentation du rapport annuel de NeuroQuébec
8h55-9h05	<b>Présentation des partenaires académiques et étudiants</b> <i>Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins</i> <i>Modérateur : Michel-Pierre Coll</i> Cerveau en tête Soapbox Science Réseau Réagir Direction des affaires étudiantes (DAE) Professionnel(le)s de recherche de NeuroQuébec
9h05-9h35	<b>FLASH-TALKS étudiants présenté par CERVO</b> <i>Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins</i> <i>Modérateur : Dylan Musiol</i> Flash-Talks (9 x 3 min)
9h35-9h55	<b>PAUSE-CAFÉ</b> <i>Devant l'amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins</i>
10h-11h20	<b>CHERCHEURS DE LA RELÈVE</b> <i>Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins</i> <i>Modérateur : Michel-Pierre Coll</i> (Présentations orales de 15 min + 5 min pour les questions Posez vos questions en ligne : <a href="https://pe.app/neuroqc">pe.app/neuroqc</a> <b>Samuel Turcotte, Cirris</b> L'inclusion par la cocréation : un programme artistique intergénérationnel pour les personnes vieillissant avec un traumatisme craniocérébral. <b>Manon Defaye, CRHUQ-UL</b> Decoding the Mechanisms Underlying the Transition to Chronic Visceral Pain <b>Mathieu Landry, CERVO</b> Exploration des dynamiques cérébrales oscillatoires et non oscillatoires dans la perception, la cognition et les états altérés de conscience

11h20-12h20	<p><b>Sahara Khademullah, CERVO</b> From Circuit Dysfunction to Therapeutic Targets: Restoring Inhibition in ALS</p>
12h20-13h20	<p><b>PRÉSENTATIONS PAR AFFICHES ET KIOSQUES - BLOC1</b> <i>Atrium</i> Session affiche #1 nombre pair</p>
13h20-14h20	<p><b>DÎNER</b> <i>Boîtes à lunch servies dans l'Espace Jardin (pavillon Desjardins)</i></p>
14h25-15h10	<p><b>PRÉSENTATIONS PAR AFFICHES ET KIOSQUES - BLOC2</b> <i>Atrium</i> Session affiche #2 nombre impair</p> <p><b>LAURÉATS BOURSES D'EXCELLENCE NEUROQUÉBEC 2025-2026</b> <i>Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins</i> <i>Modératrice : Chantelle Sephton</i> Récipiendaires des bourses d'excellence au doctorat (Présentations orales de 5 min + 1 min pour les questions) Posez vos questions en ligne à <a href="https://pe.app/neuroqc">pe.app/neuroqc</a></p> <p><b>Béatrice Daigle</b> (Caroline Ménard) Impact du stress chronique sur la barrière hémato-encéphalique et la réponse au stress à l'adolescence</p> <p><b>Dylan Musiol</b> (Abid Oueslati) Exploration du rôle synergique de la protéine Tau et de l'alpha-synucléine dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer</p> <p><b>Fernanda Aliaga Raduan</b> (Jorge Soliz) Developmental Adaptations of Hippocampal Mitochondria to Chronic High-Altitude Hypoxia</p> <p><b>Jonathan Nanez-Arcila</b> (Isabelle Blanchette) Conséquences cognitives et émotionnelles de l'exposition au conflit armé en Colombie</p> <p><b>Ana-Caroline Salvador De Farias</b> (Gabriel Bossé) Role of Neurosteroids in brain function: implications in behavior and opioid use disorder (OUD)</p> <p><b>Marc-André Marion-Flamand</b> (Pascale Tremblay) Contrôle moteur de la parole: exploration des mécanismes et de leur plasticité</p>
15h10-15h30	<p><b>PAUSE-CAFÉ</b></p>

15h35-16h35

*Devant l'amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins*

## **CONFÉRENCIER D'HONNEUR Présenté par Tanabe Pharma Canada**

**Robert A. Gaunt, University of Pittsburgh**

**Beyond Movement: restoring touch through brain-computer interfaces**

*Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins*

Modérateur : Christian Éthier

Posez vos questions en ligne : [pe.app/neuroqc](https://pe.app/neuroqc)



16h35-17h20

## **TABLE RONDE : Neurotechnologies et Réadaptation**

*Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins*

Modérateur: Christian Éthier

Panélistes :

**Robert Gaunt**: Associate professor, Dept. of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Pittsburgh

**Serge Côté** : Membre citoyen du Cirris

**Véronique Flamand** : Professeure agrégée, Faculté de médecine, École des sciences de la réadaptation, Université Laval, Chercheure au Cirris.

**Maxime Robert** : Professeur agrégé, Faculté de médecine, École des sciences de la réadaptation, Université Laval, Chercheur au Cirris

Posez vos questions en ligne : [pe.app/neuroqc](https://pe.app/neuroqc)

17h20-17h30

## **REMISE DE PRIX**

*Amphithéâtre Hydro-Québec, Pavillon Desjardins*

Modérateur : Christophe Proulx

17h30-19h00

## **COCKTAIL DE CLOTÛRE**

*Pub Universitaire, Pavillon Desjardins*

**Notre potentiel**  **d'action**

## CHERCHEURS DE LA RELÈVE

### **Samuel Turcotte, erg., PhD.**



Samuel Turcotte est ergothérapeute et professeur adjoint à l'École des sciences de la réadaptation de la Faculté de médecine de l'Université Laval. Il est aussi chercheur-boursier de la Stratégie canadienne de recherche axée sur le patient des Instituts de recherche en santé du Canada (SRAP-IRSC) au Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (Cirris) du CIUSSS de la Capitale-Nationale. Après avoir obtenu un doctorat en sciences cliniques et biomédicales (option réadaptation) en 2020 à l'Université Laval, il a réalisé un stage postdoctoral en codesign et en promotion de la santé des aînés à l'Université de Montréal et au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) (2020-2023). Ses travaux portent sur la promotion de la santé et le soutien à la participation sociale des personnes vieillissant avec des incapacités. Il s'intéresse également à

la diversité et à l'inclusion dans les services de santé et sociaux ainsi qu'à la solidarité intergénérationnelle. Le Pr Turcotte privilégie des approches participatives, qualitatives et de co-conception, en étroite collaboration avec les experts de vécus, les milieux communautaires et les organismes de défense des droits.

### **Manon Defaye, PhD.**



Manon Defaye est professeure adjointe sous octroi au Département de médecine moléculaire de l'Université Laval. La Dre Defaye a obtenu une maîtrise en immunologie et maladies infectieuses à l'Université Paul Sabatier en 2015. Elle a ensuite complété un doctorat en neurogastroentérologie à l'Université Clermont Auvergne en 2018, sous la direction des Drs Frédéric Carvalho et Frédéric Delbac. En 2019, Dre Defaye a rejoint l'équipe du Dr Christophe Altier afin de réaliser un stage postdoctoral en neurosciences à l'Université de Calgary. Ses travaux de recherche s'articulent autour des mécanismes neuro-immuns impliqués dans la douleur viscérale chronique, en particulier dans le contexte des maladies inflammatoires et fonctionnelles de l'intestin. En combinant des approches de neurosciences, d'immunologie et de microbiologie, elle explore les voies de communication entre le microbiote intestinal, le système immunitaire et le système nerveux. À l'Université

Laval, elle poursuit le développement de stratégies novatrices visant à mieux comprendre la physiopathologie de la douleur viscérale chronique et à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Sahara Khademullah, PhD.



Sahara Khademullah est professeure adjointe au département de psychiatrie et neurosciences de l'Université Laval et chercheure au Centre de recherche CERVO. Son programme de recherche porte sur les mécanismes sous-jacents au dysfonctionnement des circuits inhibiteurs dans les maladies neurodégénératives, notamment la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie de Huntington (MH) et la démence frontotemporale (DFT). Ces troubles se caractérisent par une perte précoce du contrôle inhibiteur, entraînant une hyperexcitabilité neuronale et une progression accélérée de la maladie. Les travaux de Sahara Khademullah examinent le rôle du dysfonctionnement des interneurons corticaux et du cotransporteur potassium-chlorure KCC2 dans l'instabilité des réseaux neuronaux et l'apparition de la maladie. À l'aide d'approches avancées telles que l'optogénétique, la chimogénétique, l'électrophysiologie in vivo et ex vivo, ainsi que

la photométrie par fibre optique, son laboratoire étudie comment une inhibition perturbée contribue à l'instabilité des réseaux neuronaux. En parallèle, elle explore des stratégies thérapeutiques pharmacologiques et géniques visant à restaurer la fonction synaptique inhibitrice comme approche thérapeutique potentielle pour la SLA et les troubles apparentés. La Dre Khademullah a obtenu un doctorat en neurosciences à l'Université de Toronto sous la direction de la Dre Melanie Woodin, et a complété une formation postdoctorale à l'Université Laval avec le Dr Yves De Koninck.

## Mathieu Landry, PhD.



Mathieu Landry est professeur adjoint à l'École de psychologie de Université Laval. Il a complété une maîtrise en psychologie cognitive ainsi qu'un doctorat en neurosciences à Université McGill, puis a effectué deux stages postdoctoraux, d'abord à l'École Normale Supérieure, puis à l'Université de Montréal. Son programme de recherche vise à mieux comprendre les mécanismes neurocognitifs de l'attention, de la perception et de l'introspection, tout en développant des approches cliniques ciblées destinées à optimiser les bénéfices thérapeutiques chez les patientes et les patients. Ancrée dans une perspective intégrant les neurosciences fondamentales et les applications translationnelles, sa démarche repose sur une expertise multidisciplinaire à l'interface de la neurophysiologie humaine, de la science des données (statistiques, modélisation computationnelle et apprentissage machine), de la psychologie

cognitive et de la psychophysique, ainsi que de la psychologie de la santé.

## CONFÉRENCIER D'HONNEUR

### Robert A. Gaunt, PhD.



Robert Gaunt est professeur associé de médecine physique et de réadaptation à l'Université de Pittsburgh. Ses recherches portent sur le contrôle sensorimoteur de la main et de la vessie, dans le but de restaurer des fonctions chez des personnes vivant avec une lésion de la moelle épinière, une perte de membre ou d'autres handicaps sensorimoteurs majeurs. Pour atteindre cet objectif, son laboratoire mène des efforts multidisciplinaires visant à développer des neurotechnologies s'interfaçant directement avec le cerveau, la moelle épinière et les nerfs périphériques, ainsi que les connaissances neuroscientifiques nécessaires à l'utilisation de ces dispositifs. Les projets en cours comprennent le développement d'interfaces cerveau-machine implantables bidirectionnelles pour restaurer le mouvement et la sensation, ainsi que la

création d'interfaces neuronales destinées à réguler la fonction vésicale par des voies spinales et périphériques. Le Dr Gaunt est titulaire de plusieurs brevets, et ses travaux ont été reconnus par la National Academy of Engineering et largement présentés dans des médias nationaux et internationaux.

#### Titre de la conférence :

*Beyond Movement: restoring touch through brain-computer interfaces*

Résumé : Skillful movement requires the sense of touch. Without it, even simple behaviors are difficult to complete and appear clumsy. Over the past decade we have been developing intracortical brain-computer interfaces that enable people with spinal cord injuries to achieve complex control of robotic limbs. Crucially, we have augmented these motor control capabilities with artificial tactile sensations that create a sense of touch in a person's own paralyzed hand. In this talk, I will briefly describe why the sense of touch is so important and then describe how signals can be extracted from the cortex to control complex prosthetic movements. I will then describe the nature of stimulation-evoked tactile percepts, including their stability over time and their impact on task performance. I will also discuss how new stimulation strategies enhance the naturalness of perceived sensations, replicate the properties of real-world objects, and evoke sensations of edges and motion. Finally, I will discuss outstanding challenges facing the future of intracortical brain-computer interfaces and what advances will be required to meaningfully improve upper limb function in people living with spinal cord injury.

# PRÉSENTATIONS PAR AFFICHES

## Résumé/Abstract #1

Soumis par / Submitted by: Aboudou, Mariama Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Dynamics of catecholamine release in the pre-frontal cortex of adult mice during associative learning

ABOUDOU MARIAMA, Boutin Joel, Bouchard Sarah-Julie, Breton-Provencher Vincent  
CERVO Brain Research Centre, Québec City, QC, Canada  
Department of Psychiatry and Neurosciences, Université Laval, Québec City, QC, Canada

Associative learning is the ability to infer correlations between two events – notably an action and a reward. While dopamine (DA) is known as a major actor in this process by encoding reward prediction error (RPE), the focus on norepinephrine (NE) – shown to be involved in novelty signaling and thus potentially relevant in the updating of learned associations – is more recent. These two catecholamine systems target for the most part segregated circuits. However, their influence overlaps in the medial pre-frontal cortex (mPFC), a region involved in decision-making and the valuation of actions. Here, we aimed to study NE and DA release dynamics in the mPFC to characterize not only their individual role but also how their synergistic action contributes to associative learning. Using a fiber photometry set-up combining two excitation sources and captors, we simultaneously recorded GRABNE2m and rGRABDA3m – two GPCR-based sensors that track NE and DA respectively. We trained head-fixed mice on a classical conditioning task in which they were presented with two sound cues followed by a reward (high frequency) or not (low frequency). With this paradigm, we established that mice were able to discriminate both sounds and licked in anticipation of a reward in a cue-specific manner. Our preliminary results seem to show that mPFC DA dynamics surprisingly do not match RPE patterns. This suggests that DA and NE synergistic dynamics might be crucial in action value encoding, which could further be tested with a probabilistic decision-making task.

## Résumé/Abstract #2

Soumis par / Submitted by: ALI YANDZA, MARLIE Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Élucidation de la communication entre les astrocytes et les cellules immunitaires périphériques à travers la barrière hémato-encéphalique et leur implication dans la maladie

1,2 ALI YANDZA MARLIE , 1 Florianne Bretheau, 3 Florence ROUX-DALVAI, 3 Eric Boilard, 4 Arnaud Droit, 1,2 Aurélie de Rus Jacquet

1 Axe Neurosciences Centre de Recherche du CHU de Québec, Université Laval, Québec, Canada; 2 Faculté de Médecine, Département de psychiatrie et de neurosciences Université Laval, Québec, Canada;

3 Plateforme protéomique du Centre de Génomique de Québec; 4 Axe maladies injectieuses et immunitaires Centre de Recherche du CHU de Québec, Université Laval, Québec, Canada

La maladie de Parkinson (MP) se caractérise par la perte ciblée des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte, une structure dont l'affection est responsable des symptômes moteurs développés par les patients atteints de la maladie.

Cependant, la MP n'en demeure pas moins une maladie multifactorielle dont l'étiologie précise reste inconnue dans plus de 90% des cas. Ses marqueurs neuropathologiques regroupent l'accumulation et l'aggrégation anormale de la protéine alpha-synucléine, des dysfonctions mitochondriales ou encore de la neuroinflammation. L'étude de la MP s'est longtemps caractérisée par une approche neuro-centrée. Or, un nombre important d'études rapportent une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) – qui est une structure physiologique clé, se situant à l'interface entre le système nerveux central (SNC) et le système vasculaire – dans la MP. Cette altération se manifeste par exemple, par la présence anormale de cellules immunitaires périphériques au sein même du parenchyme cérébral.

D'un autre côté, les astrocytes sont les cellules gliales majoritaires du SNC et sont impliquées dans le maintien de l'intégrité de la BHE mais également dans la régulation de l'immunité cérébrale et des échanges sang-cerveau. Mon projet de recherche vise à élucider les mécanismes de communication entre les astrocytes et les cellules immunitaires périphériques, à travers la BHE et ce, dans le contexte de la MP. Nous supposons que ces interactions sont de nature pathologique et participent à l'affaiblissement de la BHE en plus du maintien d'un environnement neuroinflammatoire; lequel serait propice à la dégénérescence des neurones dopaminergiques. L'étude de ces mécanismes d'échanges est permise par l'utilisation d'un modèle microfluidique 3D de la BHE et la technique de cellules souches pluripotentes induites. Les données préliminaires de protéomique de mon projet ont montré que les astrocytes dits « PD » répondaient différemment à la présence de PBMCs contrôles dans le vaisseau, comparés aux astrocytes dits « contrôles ». Mon travail actuel consiste à optimiser le design expérimental de mon étude. Ainsi, je travaille à ma propre isolation de cellules mononucléaires issus du sang périphériques (PBMCs) à partir de sang humain ainsi qu'à l'isolation spécifique des lymphocytes T (LTs) à partir des PBMCs. Mon objectif prochain sera de caractériser avec plus de spécificité les interactions entre les astrocytes et les LTs.

## Résumé/Abstract #3

Soumis par / Submitted by: ANDRÉ, Morgane Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Effets thérapeutiques du raloxifène et du zuranolone dans un modèle murin de la maladie de Parkinson.

ANDRÉ MORGANE 1,2, Morissette Marc 2, Rieux Marie 2, Bourque Mélanie 2, Di Paolo Thérèse 1,2, Soulet Denis 1,2.

1 : Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Québec, Canada

2 : Axe neurosciences, Centre de Recherche du CHU de Québec, Québec, Québec, Canada.

**PROBLÉMATIQUE.** La maladie de Parkinson (MP), pathologie neurodégénérative à prévalence masculine, pourrait être influencée par les hormones sexuelles. Nos travaux antérieurs ont démontré les effets neuroprotecteurs de l'estradiol et la progestérone dans un modèle murin de MP induit par la neurotoxine MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine). Le raloxifène, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, a également montré une activité neuroprotectrice chez des souris femelles ovariectomisées exposées au MPTP. Par ailleurs, l'allopregnanolone, métabolite de la progestérone, dont les niveaux fluctuent avec la progression de la MP, pourrait jouer un rôle neuroprotecteur. Toutefois, sa pharmacocinétique défavorable limite son usage, contrairement à son analogue synthétique, le zuranolone.

**HYPOTHÈSES :** Dans un modèle murin de la MP : 1. le co-traitement raloxifène-progestérone exercerait un effet thérapeutique additif ou synergique ; 2. le zuranolone présenterait une activité neuroprotectrice contre la toxicité induite par le MPTP.

**OBJECTIFS :** 1. Évaluer les effets neuroprotecteurs du raloxifène seul et en association avec la progestérone. 2. Examiner l'efficacité thérapeutique du zuranolone.

**MÉTHODES :** 1. Des souris femelles ovariectomisées traitées au MPTP ont reçu du raloxifène (2,5 mg/kg), seul ou combiné à la progestérone (1 µg/souris) pendant 10 jours. 2. Des souris mâles traitées au MPTP ont reçu du zuranolone (0,5 mg/kg) pendant 10 jours. Dans les deux protocoles, la dopamine striatale a été quantifiée par HPLC, et les marqueurs de neuroinflammation analysés par immunofluorescence.

**RÉSULTATS :** 1. Le traitement au raloxifène, seul ou associé à la progestérone, a préservé les niveaux de dopamine striatale et réduit l'inflammation. 2. Le zuranolone a également démontré un effet neuroprotecteur sur la dopamine striatale.

**CONCLUSION :** Ces résultats suggèrent un potentiel thérapeutique du co-traitement raloxifène-progestérone et du zuranolone dans la MP. Des études complémentaires sur leurs mécanismes d'action sont nécessaires avant d'envisager des essais cliniques.

## Résumé/Abstract #4

Soumis par / Submitted by: Andrea, Alain Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Évaluation des troubles cognitifs associés aux cancers avancés : approches épidémiologique, clinique, biologique et expérimentale des nouvelles thérapies anticancéreuses

Alain E. Andrea

Aline Hajj

**PROBLÉMATIQUE** : Les patients atteints de cancers avancés présentent souvent des troubles cognitifs touchant la mémoire, l'attention et la prise de décision. Longtemps attribués à la chimiothérapie, ces troubles résultent de mécanismes multifactoriels impliquant la maladie, ses traitements et divers déterminants psychosociaux, biologiques et génétiques. Notre équipe a observé une association entre le polymorphisme OPRM1 c.118A>G et les troubles cognitifs auto-rapportés chez des patientes atteintes de cancer du sein. La théorie neuroinflammatoire, soutenant le rôle de cytokines pro-inflammatoires dans la perturbation du système nerveux central, ainsi que l'implication de gènes tels que IL1R1, COMT, APOE et ABCB1, constitue une piste prometteuse pour expliquer la variabilité observée. **OBJECTIFS** : Examiner les interactions entre les déterminants socio-économiques, biologiques, génétiques et thérapeutiques dans l'apparition des troubles cognitifs liés aux traitements anticancéreux, notamment les immunothérapies. **MÉTHODOLOGIE** : Le projet adopte une approche intégrée comprenant : (1) un volet épidémiologique adaptant l'échelle Socioeconomic Status Composite et des entrevues qualitatives auprès de patients atteints de cancer avancé ; (2) un volet clinique et biologique impliquant une cohorte de 100 patientes évaluées par le FACT-Cog, analyses génétiques et dosage de biomarqueurs inflammatoires, dont les exosomes cérébraux ; (3) un volet expérimental utilisant des souris Oprm1 c.118A>G exposées à divers traitements pour étudier les mécanismes neuroinflammatoires et comportementaux. **RESULTATS** : Le projet identifierait les facteurs biologiques et socio-économiques associés aux troubles cognitifs et aiderait à comprendre les mécanismes neurogénétiques sous-jacents. **CONCLUSION** : Ces résultats guideront le développement de stratégies personnalisées pour améliorer la prise en charge des patients.

## Résumé/Abstract #5

Soumis par / Submitted by: Arevalo, Océane Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Rôle de STC1 dans la régulation de l'inflammation et la barrière hémato-encéphalique

AREVALO OCEANE (CHUL), Droit Arnaud (CHUL), Boilard Eric (CHUL), de Rus Jacquet Aurélie (CHUL)

**INTRODUCTION.** L'inflammation contribue à l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans les maladies neurodégénératives. Composée de cellules endothéliales microvasculaires cérébrales (BMEC), d'astrocytes et de péricytes, la BHE régule sélectivement les échanges entre le sang et le cerveau. Sa dysfonction se traduit par une augmentation de la perméabilité, favorisant l'infiltration de médiateurs inflammatoires et de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs), amplifiant ainsi la neuroinflammation. Les astrocytes réactifs participent à l'inflammation et à la perte d'intégrité de la barrière. La stanniocalcine-1 (STC1) est une glycoprotéine dont les effets pro- ou anti-inflammatoires dépendent du microenvironnement. STC1 module la réponse inflammatoire et contribue à la survie cellulaire et à la neuroprotection. Nous émettons l'hypothèse que STC1 participe à la modulation de la fonction de la BHE en conditions inflammatoires.

**METHODES.** Nous avons développé un modèle *in vitro* de la BHE basé sur des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) issues de donneurs sains, différenciées en BMECs, astrocytes, neurones et péricytes. Ces cellules ont été intégrées dans une puce microfluidique comprenant un compartiment vasculaire (BMECs) et un compartiment cérébral (astrocytes, péricytes, neurones), reproduisant les interactions dynamiques de la BHE. Des PBMCs ont été perfusées dans le compartiment vasculaire et l'inflammation a été induite par leur pré-activation au LPS. D'autre part, les astrocytes ont été rendu pro-inflammatoires par l'ajout d'un cocktail de molécules incluant le C1q, IL-1 $\alpha$  et TNF $\alpha$ . L'implication de STC1 a été étudié en utilisant un anticorps neutralisant, suivi de l'évaluation de l'intégrité de la BHE, de la présence de marqueurs de neuroinflammation, ainsi que de la sécrétion de STC1 soluble (ELISA) et dans les vésicules extracellulaires (VEs) (protéomique).

**RESULTATS.** Nos données préliminaires montrent que l'activation pro-inflammatoire des astrocytes augmente les niveaux de STC1, à la fois dans les VEs et sous forme soluble. La neutralisation de STC1 améliore l'intégrité de la BHE et module la réponse inflammatoire. L'activation des PBMCs s'accompagne d'une diminution de leur sécrétion de STC1. Enfin, STC1 semble en partie régulée par LRRK2. Ces résultats suggèrent que STC1 pourrait intervenir dans la régulation de la BHE en contexte de neuroinflammation et dans la communication entre les PBMCs et le cerveau.

## Résumé/Abstract #6

Soumis par / Submitted by: Baillot, Louis Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Optimizing Parkinson's therapy: impact of RIT2 and PLXNC1 on the viability and connectivity of human ESC derived dopamine neuron grafts

Louis Baillot, Julia Obergasteiger, Tiago Cardoso, Sothary Ly, Béatrice Morin, Thomas Durcan, Valérie Watter, Samer Hussein, and Martin Lévesque.

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder characterized by abnormal protein aggregates called Lewy bodies and the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SNc), which project into the striatum. Cell transplantation therapy for PD is challenged by toxic protein aggregates that hinder neuron survival and cause alpha-synuclein pathology, limiting the long-term efficacy of the grafts. Furthermore, current clinical trials face difficulties in creating grafts that integrate properly, necessitating neuron transplantation directly into the striatum, which prevents the restoration of natural nigrostriatal pathways.

Our recent studies indicate that RIT2 protein influences autophagy-related processes and facilitates pathological alpha-synuclein clearance. RIT2 overexpression protects dopamine neurons and reduces motor dysfunctions in preclinical PD models. Additionally, our lab found that PLXNC1, an axon guidance receptor in neurons, mediates axon repulsion in response to SEMA7a, which is highly concentrated in the dorsal striatum. Modulating RIT2 and PLXNC1 expression in grafted neurons may therefore shield them from alpha-synuclein pathology and enhance striatum innervation.

We generated dopamine neurons from human embryonic stem cells (ESCs) overexpressing RIT2 or with reduced PLXNC1 expression. Using alpha-synuclein preformed fibrils as a PD model, we injected them into the SNc of adult immunocompromised mice. Subsequently, purified human ESC derived dopamine neurons were transplanted into the SNc. Neuropathology was evaluated for Lewy body markers, and neural projections to the dorsal striatum were quantified to assess the impact of RIT2 overexpression and PLXNC1 knockdown.

Preliminary results indicate that RIT2 protects against alpha-synuclein pathology and enhances the survival of dopamine neurons. Additionally, PLXNC1 knockdown improves the innervation of transplanted neurons in the dorsal striatum. These findings underscore the potential of modulating RIT2 and PLXNC1 as promising strategies to enhance the efficacy and long-term benefits of cell transplantation therapy for treating PD.

## Résumé/Abstract #7

Soumis par / Submitted by: Balazuc, Camille Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 2. Douleur et contrôle sensorimoteur / Pain and sensorimotor control

Involvement of norepinephrine release in movement refinement during directional reaching

BALAZUC CAMILLE and Breton-Provencher Vincent

The motor cortex (MC) plays a crucial role in controlling reaching movements, a fundamental motor behavior observed across a wide range of mammalian species, notably rodents. On the other hand, norepinephrine (NE), that is released from the locus coeruleus (LC) onto the cortex, is involved in behavioral flexibility and potentially released during motor movement. Here, we investigate the role of norepinephrine in refining motor skills during reaching. Therefore, we established a spatial reaching task in head-fixed mice where the animal needs to reach a water droplet at an initial location. After learning, we changed the position of the target and tracked the forelimb movements, using a deep learning algorithm, to quantify motor adjustments linked with reaching to a new location. During the task, we monitored NE release onto the MC using fiber photometry and a genetically encoded NE sensor. We compared NE dynamics during successful and unsuccessful trials, movement execution, and across sessions, as well as movement velocity, coordination, and precision, to further understand the role of NE in motor performance. Our preliminary results show that NE release is correlated with movement execution and targeting accuracy. Together, these findings suggest a potential role for norepinephrine in the motor cortex during reaching movements and indicate that NE may be essential for influencing behavioral flexibility. Future directions should explore how norepinephrine modulates neural plasticity in the MC to support relearning of a motor action.

## Résumé/Abstract #8

Soumis par / Submitted by: Barrette, Lorie-Ève Affiliation: CIRRIIS

Thématique de recherche / Research theme: 2. Douleur et contrôle sensorimoteur / Pain and sensorimotor control

Explorer le lien entre la sensibilité à la douleur et la composante apériodique du signal EEG

BARRETTE Lorie-Ève, Champagne Alyson, Coll Michel-Pierre, CIRRIIS.

Historiquement, la composante apériodique du signal électroencéphalographique (EEG) était écartée et considérée comme du bruit de fond. Cependant, de récentes études suggèrent que cette composante reflète l'équilibre excitation/inhibition neuronale, tout en étant liée à des processus sensoriels et perceptifs. L'objectif de ce projet de recherche est d'explorer le lien entre la sensibilité à la douleur expérimentale et la composante apériodique du signal EEG. Jusqu'à présent, 106 personnes participantes ont pris part à une session expérimentale pendant laquelle elles ont reçu diverses stimulations douloureuses et non douloureuses lors d'enregistrements EEG. Les stimulations douloureuses prenaient la forme de stimulations thermiques et chimiques, soit à l'aide d'une thermode appliquée sur l'avant-bras et à l'aide de sauce piquante sur la langue. Les stimulations désagréables étaient des sons de différentes intensités administrés dans un casque d'écoute et une pâte de courge amère placée sur la langue. À la suite d'un calibrage, les personnes participantes devaient évaluer en continu leur sensation perçue pendant les différentes tâches. Dans cette présentation, je discuterai de résultats préliminaires explorant le lien entre la sensibilité à la douleur expérimentale et la composante apériodique du signal électroencéphalographique.

## Résumé/Abstract #9

Soumis par / Submitted by: Bégin, Alex Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

A Global Mapping of Auditory and Vestibular Neurotoxicity of Agricultural Chemicals

Alex Bégin, Matthieu J. Guitton, Andréanne Sharp

Agriculture is a major global economic sector. With globalization and mass production, the use of pesticides has become standard practice to meet increasing demand. However, several of these substances are known for their neurotoxic effects, particularly on the auditory and vestibular functions. Through a systematic search following the PRISMA protocol, this study aimed to map the current state of knowledge regarding the ototoxic effects of agricultural chemicals, with a focus on their impact on the auditory and vestibular health of rural workers. Twenty-five studies were included for analysis. The methodologies which have been used to investigate auditory and vestibular neural functions in these populations are diverse and heterogeneous, ranging from peripheral evaluation tools (tonal audiometry, oto-acoustic emissions recordings, etc.) to electrophysiological (ABR, P300) and perceptual explorations of central functions (GIN, DPT/DPS, PPS, RGDT, DDT). There was a major geographical imbalance in study distribution, which prevents estimation of the global prevalence of hearing loss among these workers. Finally, from a clinical neuropharmacological stand-point, the near absence of comparison groups exposed solely to noise typically prevented the isolation of the specific ototoxicity of each individual chemical. Further research is needed to fully understand the underlying mechanisms of the impacts of pesticides on auditory and vestibular function in order to insure the health and safety of exposed workers.

## Résumé/Abstract #10

Soumis par / Submitted by: Bégin, LyAnne Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Mef2 transcription factors enable microglial support of brain vasculature functions

BEGIN, LYANNE 1,2,3. Saxon, William 1,2. Distéfano-Gagné, Félix 1,2. Belhamiti, Nesrine 1,2. Fiola, Stéphanie 1. Allain, Anne-Sophie 1. Gosselin, David 1,2. ElAli, Ayman 1,3.

1. Neurosciences Axis, Research Center of CHU de Québec–Université Laval (CHUL), Québec, QC, Canada

2. Department of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

3. Department of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

Cerebral small vessel diseases (CSVD) increase in prevalence with age, elevate the risk of stroke, and account for approximately half of dementia cases. The lack of effective treatments highlights the need to better understand their underlying mechanisms. CSVD are associated with dysfunction of the neurovascular unit (NVU). Microglia, the resident macrophages of the brain, play a key role in regulating NVU functions, including blood–brain barrier integrity, cerebral blood flow (CBF), and immune responses. However, the molecular mechanisms controlling microglial regulatory functions within the NVU remain poorly understood.

Previous epigenomic data from our team suggest that the transcription factors MEF2 (a/c/d) are critical for maintaining microglial homeostasis. Mechanistic analyses revealed that loss of MEF2 activity leads to dysregulated expression of genes essential for NVU function, including PDGFB, TGF $\alpha$ , P2RY12, and TREM2. Based on these findings, we hypothesized that MEF2 regulates microglial contributions to NVU function by modulating interactions with vascular cells, thereby influencing CSVD pathophysiology.

To test this hypothesis, we used a murine model with microglia-specific deletion of MEF2 (a/c/d) generated using CX3CR1-CreERT2:MEF2<sup>fl</sup> mice. CX3CR1-CreERT2 mice treated with tamoxifen served as controls. Under physiological conditions, CBF was assessed using laser speckle contrast imaging. Female MEF2 knockout mice exhibited a significant reduction in CBF, whereas male knockout mice did not. Immunohistological analyses showed a significant increase in endothelial cell–covered area in the striatum of MEF2 knockout mice. Additionally, microglial density was increased in female knockout mice, while astrocyte-covered area was increased in male knockout mice.

These findings identify a previously unrecognized transcriptional mechanism controlling microglial regulation of NVU function. This work advances our understanding of CSVD pathophysiology and supports MEF2 as a potential therapeutic target, particularly given its regulation by class IIa histone deacetylases.

## Résumé/Abstract #11

Soumis par / Submitted by: Bergeron, Aurélie Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons is unaltered after contextual fear conditioning

BERGERON. AURÉLIE, Tamboli. Suhel, Singh. Sanjay, Topolnik. Dimitri and Topolnik. Lisa.

The hippocampus is a critical brain region responsible for encoding episodic memories. This involves coordinated activity of excitatory pyramidal cells and inhibitory interneurons. Recent studies highlighted that specific interneuron subtypes – parvalbumin-expressing (PV-INs), somatostatin-expressing (SST-INs) and vasoactive intestinal polypeptide-expressing (VIP-INs) cells – are important modulators of hippocampal activity during learning. In the contextual fear conditioning (CFC) paradigm, fiberphotometry revealed a pronounced increase in hippocampal network activity during contextual recall. Notably, this heightened activity was observed not only in pyramidal cells but also across PV-INs, SST-INs and VIP-INs.

To investigate the mechanism underlying this learning-associated increase in activity, we examined whether contextual fear conditioning alters the intrinsic excitability of hippocampal neurons. So far, we performed ex vivo whole-cell patch-clamp recordings from CA1 pyramidal neurons following contextual fear recall. Mice in the experimental group received footshocks during conditioning, whereas control mice were exposed to the same context without shocks. Recordings revealed no significant differences in passive membrane properties or action potential parameters between groups, indicating that contextual fear learning does not alter the intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons. Together, these findings suggest that the increased hippocampal activity observed during contextual recall is not driven by changes in intrinsic excitability of pyramidal neurons, pointing instead to synapse- or circuit-level mechanisms that remain to be explored.

## Résumé/Abstract #12

Soumis par / Submitted by: Bouchard, Amy E. Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Smoking cues or no cues: Should they be used to boost the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for smoking reduction?

BOUCHARD, AMY E.1,2, Sedghi, Shiva1,2, Fleury, Sarah-Ann1,2, Barr, Rachel A.1,2, Rayas-Hernandez, Uziel M.1,2, Huot, Luis-Philippe1,2, Doyon, Nicolas1, Barnea-Ygael, Noam3, Zangen, Abraham3, George, Mark S.4, Sheffer, Christine5, Demina, Anastasia6, Trojak, Benoit6, Brown, Joshua C.7, Garza-Villarreal, Eduardo A.8, Addicott, Merideth9, Li, Xingbao4, Hanlon, Colleen A.10, Fecteau, Shirley1,2

1. Université Laval; 2. Centre de recherche CERVO; 3. Ben-Gurion University of the Negev  
4. Medical University of South Carolina; 5. Roswell Park Comprehensive Cancer Center;  
6. Université de Bourgogne; 7. Harvard Medical School; 8. Universidad Nacional Autónoma de México;  
9. Wake Forest University; 10. Brainsway, Inc.

Objective: Smoking cues (e.g., seeing a cigarette) can trigger craving and elicit related brain activity, a brain state that may be pertinent for enhancing treatment. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is Health Canada approved as a short-term smoking cessation aid, yet the most optimal rTMS protocols is unclear. The goal of this work was to evaluate the clinical efficacy of rTMS on smoking reduction when it is combined with smoking cues or when rTMS is delivered as a standalone treatment.

Methods: We selected randomized, sham-controlled trials with original smoking outcomes. We included studies delivering rTMS combined with smoking cues presentation and standalone rTMS (without cues). Patients were adult tobacco smokers. Our outcomes were smoking outcomes (cotinine levels, self-reported number of cigarettes smoked, carbon monoxide) and craving levels. We assessed certainty using GRADE.

Results: We identified 753 studies, assessed 561 studies and included 23 studies. There were 18 studies (25 arms) for the outcome of the number of cigarettes smoked: 8 arms of rTMS combined with smoking cues and 13 arms of standalone rTMS. First, active rTMS was significantly more effective than sham rTMS to reduce smoking as measured by cotinine levels (urinary, blood samples) and the number of cigarettes smoked, but not carbon monoxide level. Further, rTMS combined with smoking cues was more effective to decrease cotinine level than standalone rTMS. In the opposite, standalone rTMS was more effective to reduce the number of cigarettes smoked compared to rTMS combined with cues. Finally, rTMS significantly reduced craving when combined with smoking cues, whereas standalone rTMS did not reduce craving level. GRADE showed low certainty of the evidence.

Conclusions: Although rTMS seems promising for smoking reduction, it is unclear whether cues should be used to boost its effects. More work is needed to improve certainty (e.g., decreasing bias by evaluating blinding).

## Résumé/Abstract #13

Soumis par / Submitted by: Bouchard, Marc-Antoine Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Neuroanatomical organisation of glutamatergic reticulospinal neurons

BOUCHARD MARC-ANTOINE, Chubwa-Ndiku Abigail, Bruxelles Quentin, Seigneur Josée, Lemieux Maxime et Bretzner Frederic.

Locomotion relies on spinal interneuronal circuits modulated by descending inputs from the brain. Glutamatergic reticulospinal neurons in the pontomedullary reticular formation play a key role in initiating and modulating locomotion; however, their topographical organization and projection remain poorly characterized. We hypothesized that these neurons exhibit predominantly unilateral projection patterns and selectively innervate cervical or lumbar spinal segments to coordinate forelimb and hindlimb movements during locomotion.

To test this hypothesis, two retrograde Cre-dependent adeno-associated viruses were injected into the cervical and/or lumbar spinal cord of adult Vglut2-Cre mice. Neural tissue was cryosectioned and imaged by fluorescence microscopy. Expression of a single fluorophore identified neurons projecting to one spinal target, whereas co-localizations of both fluorophores identified neurons projecting to multiple spinal segments.

We found that glutamatergic reticulospinal neurons predominantly exhibit unilateral projections, with only a small subset displaying collateralization to multiple spinal segments. Most labelled neurons were located within the alpha and ventral regions of the gigantocellular nucleus in the medullary reticular formation.

These findings indicate that glutamatergic reticulospinal neurons are spatially organized in the ventral brainstem region and support a predominantly unilateral and segment-specific control of spinal locomotor circuits.

## Résumé/Abstract #14

Soumis par / Submitted by: Boyer, Marion Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Investigating a muscle-mediated mechanisms of neuromuscular denervation in ALS

BOYER MARION (1), Berthod Francois (2), Pozzi Silvia (1)

(1) Department of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine and CERVO Brain Research Center, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada

(2) Department of surgery, Faculty of Medicine and LOEX Centre de recherche du CHU de l'Université Laval, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterised by motoneurons loss and muscle atrophy. In SOD1G93A mice, an ALS mice model, neuromuscular junction (NMJ) denervation precedes axon degeneration, motoneuron loss, and symptom onset. At the NMJ, perisynaptic Schwann cells acquire a dysfunctional phenotype interfering with NMJ plasticity and regeneration. Peptidyl Prolyl Isomerase A (PPIA), a chaperone protein, can be released and binds to its receptor EMMPRIN (Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer), triggering the activation of NF $\kappa$ B and leading to excessive secretion of pro-inflammatory factors and matrix metalloproteinases (MMPs). In the CNS, it has been shown that activation of this pathway leads to increase secretion of MMP-9, known to be toxic for motoneurons. In ALS, elevated MMP-9 expression heightens motoneuron vulnerability, whereas its inhibition protects motoneurons and delays muscle denervation and functional impairment. We hypothesize that this pathway is active at the NMJ and could contribute to NMJ denervation. Here, we demonstrated that EMMPRIN is expressed at the NMJ in tibialis muscle, and that its expression is increased in SOD1G93A muscles compared to NTg mice. Tibialis muscles interstitial liquid analysis revealed that PPIA and MMP-9 secretion are increased in SOD1G93A. At the cellular level, SOD1G93A myotubes show increased levels of EMMPRIN and secreted PPIA and they are responsive to PPIA treatment, suggesting an autocrine activation of the pathway in these cells. Conversely, SOD1G93A Schwann cells show no activation of the pathway, suggesting that myotubes are the primary contributors to the activation of this pathway. This study reveals a potential new muscle-driven mechanism of NMJ denervation in ALS.

## Résumé/Abstract #15

Soumis par / Submitted by: Bretheau, Floriane Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Targeting the blood brain immune axis to prevent dissemination and progression of Parkinson's disease.

BRETHERAU FLORIANE (1,2); Slim Fatma (1); Oijidi Assia (1); Boutin Martine (1), Boilard Éric (2,3); Luk Kelvin (4); De Rus Jacquet Aurélie (1,2).

(1) Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, Axe Neurosciences; (2) Université Laval, Faculté de Médecine; (3) Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, Axe Maladies infectieuses et immunitaires; (4) University of Pennsylvania School of Medicine.

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurological disorder worldwide, featured by motor and non-motor symptoms. While mechanisms of neurodegeneration have been the main research focus for decades, the blood-brain immune axis has emerged as an important component in disease etiology. Studies showed that peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) can recognize  $\alpha$ Syn epitopes as a danger pattern. Also, infiltrating immune cells have been found in PD brains, and inhibiting monocyte infiltration prevented the loss of dopaminergic (DA) neurons. However, how  $\alpha$ Syn-activated PBMCs interact with the blood-brain barrier (BBB) and affect brain cells remain unclear. To answer this question, PBMCs isolated from healthy controls (HC) or PD patients were exposed to  $\alpha$ Syn monomers for 7 days. Effects of  $\alpha$ Syn on PBMCs were characterized by measuring the level of inflammatory cytokines in conditioned medium. Isolated PBMCs were then labeled and perfused in a 3D microfluidic BBB model. This BBB-chip consists of a vessel compartment formed by brain endothelial cells and a brain compartment consisting of DA neurons and glia, all differentiated from human induced pluripotent stem cells (iPSCs) to model control (BBBCTL) or PD (BBBPD). We found that  $\alpha$ Syn induces a pro-inflammatory response in PBMCs and that  $\alpha$ Syn treated PD PBMCs induced neurotoxicity in our BBB model. Next, we add PBMCs-conditioned medium in co-culture of neurons and different combination of glial cells. We found that conditioned medium from  $\alpha$ Syn treated PD PBMCs induced neurotoxicity in co-cultures of pericytes and neurons. These results suggest that  $\alpha$ Syn treated PBMCs secrete neurotoxic signals leading to neuronal death via mechanisms implicating pericytes.

## Résumé/Abstract #16

Soumis par / Submitted by: Bureau, Coralie Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Stress vécu en contexte d'hospitalisation psychiatrique : déterminants identitaires, contextuels et cliniques

BUREAU, CORALIE; Nicole, Jeanne; Grondin, Pierre-Yves; Hazel, Lori; Lepage, Martin; Mercier, Novembre; Dupont, Logane, Raucher-Chéné, Delphine et Thibaudeau, Élisabeth. Centre de recherche CERVO, Institut Douglas, Université Laval et Université McGill.

L'hospitalisation en psychiatrie constitue une expérience pouvant engendrer un stress important en raison d'un retrait brusque du milieu de vie et du réseau de soutien, de la vulnérabilité psychologique des individus, ainsi que de l'utilisation de mesures de contention (p.ex. isolement) pouvant parfois être mises en place. Pourtant, bien que plusieurs études soulignent l'influence de diverses variables sur le stress vécu en contexte d'hospitalisation générale, peu d'études se sont penchées sur le stress vécu en contexte d'hospitalisation psychiatrique. Cette étude exploratoire vise à examiner la contribution de variables identitaires, contextuelles et cliniques sur le stress vécu en contexte d'hospitalisation psychiatrique chez des adultes présentant un trouble complexe de l'humeur. Une analyse secondaire de données recueillies auprès de participants hospitalisés sur une unité psychiatrique de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas sera effectuée. Les informations collectées incluent l'âge, le genre, l'identité culturelle, la situation de vie, l'emploi, le diagnostic ainsi que la durée d'hospitalisation et sont organisées en dimensions identitaire, contextuelle et clinique. Le niveau de stress est mesuré par la Perceived Stress Scale. Trois régressions multiples seront réalisées dans le but d'identifier les variables de chaque dimension qui prédisent de façon plus importante le stress perçu. Il est attendu que, le sexe, la situation d'emploi et la durée d'hospitalisation seront respectivement les prédicteurs les plus importants du stress vécu. Cette étude contribuera à une compréhension multidimensionnelle du stress vécu en hospitalisation psychiatrique afin de soutenir une organisation des soins mieux adaptées aux besoins des individus.

## Résumé/Abstract #17

Soumis par / Submitted by: Bustos Rangel, Angie Milena Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Targeting Alpha-Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease Using scFABs and AAV Vectors

BUSTOS-RANGEL ANGIE, Castonguay Anne-Marie , Lucumí Beatriz, Jacquet Aurelie , Gravel Claude , Lévesque Martin.

Parkinson's disease (PD) is neurodegenerative disorder characterized by loss of dopaminergic neurons, accumulation of alpha-synuclein (aSyn) aggregates, and prion-like spreading of aSyn pathology throughout the brain. Current treatments alleviate symptoms but do not target underlying disease mechanisms, highlighting the need for therapies that neutralize aSyn pathology and reach affected brain regions. We evaluated single-chain Fabs (scFABs) and single-chain variable fragments (scFvs) targeting toxic aSyn species for specificity and their ability to reduce pathological aSyn spreading. AAV vectors encoding anti-aSyn Fabs, and binding specificity was confirmed by dot blot, and ELISA. Functional assays in human iPSC-derived neurons treated with preformed aSyn fibrils demonstrated that both antibodies significantly reduce aSyn aggregation. Second, we addressed the challenge of delivering these therapeutic agents to the brain. Ten engineered AAV vectors were screened for their ability to cross a human blood–brain barrier (BBB) model composed of astrocytes, pericytes, and iPSC-derived endothelial cells in a fluidic BBB-chip system. Barrier integrity was validated using rhodamine and dextran permeability assays. Among the variants tested, AAV2/BIhTRF1 showed the strongest GFP expression in brain cells, demonstrating efficient BBB penetration and transduction. In conclusion, scFABs represent promising therapeutic agents for PD, and AAV2/BIhTRF1 provides an effective platform for central nervous system delivery. Together, these findings establish a strategy that combines targeted molecular intervention with efficient brain delivery for gene therapies aimed at halting or slowing PD progression.

## Résumé/Abstract #18

Soumis par / Submitted by: Caperaa, Margaux Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme:

Brain-Wide Activity Signatures of Emerging Social Behavior in Juvenile Zebrafish

CAPERAA MARGAUX (1), Lemieux Mado (1), Poulin Hugo (1), Bossé G.D (1)(2), De Koninck Paul (1)(3)  
(1) CERVO brain research center, Québec, Canada, (2) Department of psychiatry and neurosciences, Université Laval, Québec, Canada , (3) Department of biochemistry, microbiology and bio-informatics, Université Laval, Québec

The neuronal dynamics that regulate social behaviors in adults have been extensively studied; however, our understanding of how these circuits are initially established remains limited. Yet social deficits are a core symptom of several neurodevelopmental disorders. Our research focuses on the development of the neural circuits underlying social preference. We use a small vertebrate model, the larval zebrafish (ZF), a social animal that allows both the study of this behavior and whole-brain, cellular-resolution activity mapping within the same individual.

We conducted behavioral assays on freely swimming ZF larvae to identify the onset of the first signs of social preference during development. Our results indicate that social preference appears during the second week of life.

To track associated functional rearrangements, we use immunolabeling of the phosphorylated state of ERK as an indicator of recent neuronal activation following exposure to a social stimulus at different developmental stages. Our preliminary analyses reveal distinct neuronal activity signatures between pro-social and non-social juvenile individuals. Further analyses of activation correlations across brain regions over development are underway to identify the functional reorganization of social neuronal circuits.

By characterizing the critical developmental period of the neural circuits underlying sociability in zebrafish, we aim to establish a reference framework for studying the genetic and environmental contributions to social deficits associated with neurodevelopmental disorders.

## Résumé/Abstract #19

Soumis par / Submitted by: Cavaliere, Margaux Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Altération testiculaire dans un modèle murin de la maladie de Parkinson

CAVALIERE MARGAUX<sup>1,2</sup> ; Rieux Marie<sup>2</sup> ; Morissette Marc<sup>2</sup> ; Bourque Mélanie<sup>2</sup> ; Di Paolo Thérèse<sup>1</sup> ; Soulet Denis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Québec, Canada. <sup>2</sup>Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHU de Québec (Pavillon CHUL), Québec, Québec, Canada.

**PROBLÉMATIQUE.** La maladie de Parkinson (MP) se manifeste par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Un dimorphisme sexuel est observé, les hommes étant 1,5 à 2 fois plus touchés que les femmes, suggérant un potentiel rôle des hormones sexuelles. La MP s'accompagne aussi de symptômes non moteurs, tels qu'une baisse de testostérone et des troubles génitaux chez les hommes. En 2008, Ruffoli et al. ont montré, chez la souris, qu'une dose élevée de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) altérait les cellules de Leydig et réduisait le niveau de testostérone plasmatique. Cependant, leur étude utilisait une dose unique élevée de MPTP (20 mg/kg). **OBJECTIF.** Évaluer l'effet dose-dépendant du MPTP sur le tissu testiculaire à des doses plus représentatives des stades précoces de la MP. **MÉTHODES.** 3 groupes de souris mâles ont reçu chacun 4 injections de MPTP (5,5 ; 7,5 ; 9,5 mg/kg), ou de solution saline (contrôle), à 2 heures d'intervalle. Au 6<sup>e</sup> jour post-injection, les testicules ont été prélevés pour des analyses post-mortem. Les niveaux de dopamine ont été mesurés par HPLC et des analyses histopathologiques ont permis d'évaluer l'effet du MPTP sur des marqueurs clés, tels que la tyrosine hydroxylase (marqueur dopaminergique) et l'enzyme 3 $\beta$ -HSD (cellules de Leydig). **RÉSULTATS.** Une diminution dose-dépendante de la dopamine testiculaire a été mesurée suite à l'administration de MPTP. Une altération dose-dépendante des cellules de Leydig est aussi observée. **CONCLUSION.** Le tissu testiculaire est sensible à la toxicité du MPTP de manière dose-dépendante, reflétant potentiellement la progression de la MP. Ainsi, ce projet pourrait permettre de valider l'intégration des dysfonctions testiculaires dans les symptômes non moteurs de la MP, souvent négligés malgré leur importance clinique.

## Résumé/Abstract #20

Soumis par / Submitted by: Chabbert, Julia Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Molecular Mechanisms Involved in Dendritic Periodic Lattice Reorganization

Chabbert Julia  
Deschênes Andréanne  
Bilodeau Anthony  
Lavoie-Cardinal Flavie  
De Koninck Paul

The neuronal cytoskeleton is essential for maintaining structural integrity, intracellular trafficking, and synaptic function. Super-resolution microscopy has revealed a periodic membrane-associated skeleton (MPS) composed of F-actin rings linked by spectrin tetramers. While well characterized in axons, the dendritic MPS is more complex due to multiple F-actin nano-organizations and the presence of various spectrin isoforms. Moreover, using STimulated Emission Depletion (STED) nanoscopy, our team showed that dendritic F-actin rings can reorganize into longitudinal fibers during neuronal activity, although the molecular mechanisms driving this remodeling remain unknown.

In this study, we first hypothesized that  $\beta$ -Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II ( $\beta$ CaMKII), a major decoder of Ca<sup>2+</sup> signals and F-actin stabilizer, could regulate activity-dependent F-actin ring remodeling. However, knockdown experiments combined with chemical stimulations on hippocampal neurons had no detectable effect, suggesting the involvement of alternative pathways.

Thus, we focused on Adducin, an MPS component that caps F-actin and stabilizes actin-spectrin junctions. Using STED nanoscopy and autocorrelation analysis, we show that Adducin dissociates from the MPS after chemical stimulations. Since protein kinase C (PKC) phosphorylates Adducin which weakens actin-spectrin interactions, we are examining PKC as a potential regulator of dendritic MPS plasticity. In parallel, we are exploring complementary mechanisms that may act synergistically on F-actin, i.e. the formins family.

Together, our work provides new mechanistic insight into activity-driven MPS remodeling in dendrites and points toward possible links with membrane trafficking, dendritic signaling, and synaptic plasticity.

## Résumé/Abstract #21

Soumis par / Submitted by: Combadiere, Kayvan Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Functional contribution of glutamatergic neurons of Mesencephalic Locomotor Region nuclei to locomotion.

COMBADIÈRE KAYVAN, Roussel Marie, Bretzner Frederic

The mesencephalic locomotor region comprises the cuneiform nucleus (CnF) and the pedunclopontine nucleus (PPN). In mice, glutamatergic neurons in the CnF preferentially drive high-speed locomotion, whereas those in the PPN are associated with slower locomotor states, raising questions about the ability of the CnF to initiate slow-speed locomotion. Clinical studies have also highlighted potential inaccuracies in electrode placement during stimulation of these nuclei, which may contribute to suboptimal outcomes.

Here, we tested whether glutamatergic neurons of the CnF can initiate locomotion at slow speeds and whether electrophysiological signatures can be used to better identify stimulation sites. A Cre-dependent viral vector was injected into adult Vglut2-Cre mice to express a photoactivator in glutamatergic neurons of either the CnF or PPN.

Locomotor initiation was assessed in animals at rest using kinematic analyses during one-second trains of optogenetic stimulation. Low stimulation intensities and/or frequencies applied to glutamatergic CnF neurons reliably generated slow locomotor speeds, whereas activation even at high intensities and frequencies of glutamatergic PPN neurons failed to consistently initiate locomotion. In addition, electrophysiological recordings combined with short-pulse photostimulation revealed that activation of CnF, but not PPN, neurons elicited rhythmic locomotor-like activity in animals at rest.

These findings indicate that the CnF can generate locomotion across a wide range of speeds and that electrophysiological recordings may improve electrode placement accuracy.

## Résumé/Abstract #22

Soumis par / Submitted by: Cottez, Rosalie Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Integrating Plasma p-tau and Vascular Risk Factors to Predict Alzheimer's Disease Progression

COTTEZ, ROSALIE (1,2), clémence peyrot (3), hélène l. denis (1), cyntia tremblay (1), andréanne loiselle (1), ali filali-mouhim (3), sébastien s. hébert (1,4), nicole leclerc (5,6), kaj blennow (7,8,9,10), henrik zetterberg (7,8,11,12,13,14,15,16), consortium for the early identification of alzheimer's disease – quebec (cima-q) (17), marie-jeanne kergoat (3,18), Frédéric Calon (1,2), alexa pichet binette (3,19,20)

**Introduction:** Plasma phosphorylated tau (p-tau) biomarkers are increasingly used to capture Alzheimer's disease (AD) pathology, yet their relative predictive value compared with vascular risk factors across the AD continuum remains insufficiently characterized. We investigated associations between plasma p-tau181, p-tau217, and p-tau231, vascular risk factors, cognitive decline, and clinical progression in a longitudinal cohort spanning preclinical and symptomatic stages of AD.

**Methods:** We included 280 participants from the CIMA-Q cohort (168 cognitively unimpaired [CU], 84 mild cognitive impairment [MCI], and 28 AD dementia), with a mean age of 74.3 years and 64 % of women. Baseline plasma p-tau concentrations and vascular risk factors were assessed, and associations with cognitive trajectories and clinical progression were examined over up to 8 years of follow-up (mean progression follow-up: 3.1 years).

**Results:** Plasma p-tau217, p-tau181, and p-tau231 levels were higher in AD dementia than in MCI and CU participants (all  $p < .0001$ ), with the largest group differences observed for p-tau217. In MCI, p-tau217 was associated with progression to AD dementia (HR = 1.22,  $p = .007$ ), with markedly increased risk among participants in the highest tertile compared with lower tertiles. No plasma p-tau marker predicted progression from CU to MCI. Instead, among CU participants, hypertension was the strongest predictor of progression to MCI (HR  $\approx$  2.3 across models, all  $p < .02$ ), independent of plasma p-tau levels. Higher plasma p-tau levels, particularly p-tau217, were associated with worse baseline cognition and steeper longitudinal decline, most prominently on the MoCA. Hypertension independently contributed to faster decline in memory and processing speed.

**Discussion:** Plasma p-tau217 is the most sensitive marker of AD-related cognitive decline and progression at symptomatic stages, whereas hypertension plays a key role in earlier clinical transitions. These findings support a multimodal approach integrating plasma biomarkers and vascular risk factors to improve prediction and monitoring across the AD continuum.

## Résumé/Abstract #23

Soumis par / Submitted by: Desmeules, Antoine Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

A ketogenic diet promotes mitochondrial adaptability and restores translation status in ALS-FUS mice

DESMEULES ANTOINE, Gelon Pauline A., Marcadet Laetitia, Mansouri Samaneh, Beji Sarra , Labonté Benoit , Caron Alexandre, Dutchak Paul A., Sephton Chantelle F.

An early clinical feature of ALS is an imbalance in energy homeostasis, which leads to an overall energy deficit in people with the disease. Due to the high energy demands of the central nervous system (CNS) and impaired glucose metabolism that occurs in ALS, it is thought that there is a metabolic switch from glucose to lipids for energy production. The factors driving these metabolic changes are not clear, but mitochondria are central to the adaptation of different energy sources to ensure the production of energy/ATP. There is growing evidence that ketogenic interventions can attenuate health decline in ALS. The benefits of ketogenic interventions are attributed to improved energy status in the CNS, however it is not clear how mitochondria retain their ability to adapt to ketones as an alternative energy source in ALS.

In our study we investigated the effect of a ketogenic diet on restoration of energy status in a mouse model of familial ALS globally expressing the human FUSR521G mutation (ALS-FUS).

Our findings demonstrate that ketogenic intervention in ALS-FUS mice restores cognitive and motor function through improved mitochondrial and mRNA translation status. Furthermore, the increase in translational status in the brain was associated with a decrease in FUS presence on polyribosomes. Analysis of transcriptomes from treated mice reveals mitochondrial and metabolic adaptability to ketogenic interventions, including an increase in genes coding for the mitochondrial respiratory chain, ketogenesis and glycolysis. Collectively, these findings suggest that providing ketones as an alternative energy source in our mouse model of ALS can restore energy homeostasis possible through mitochondrial adaptation, which in turn modulates FUS activity on polyribosomes.

## Résumé/Abstract #24

Soumis par / Submitted by: Desrosiers, William James Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Trouble du jeu vidéo chez des jeunes adultes avec un premier épisode psychotique : observations préliminaires de la clinique Notre-Dame-des-Victoires

DESROSIERS, WILLIAM JAMES, Salvini, Ingrid, Isabel, Nicolas, Rodriguez Cervantes, Paulina Montserrat, Béchard, Laurent, Corbeil, Olivier, Thériault, Chantale, Essiambre, Anne-Marie, Lehoux, Catherine, Roy, Marc-André, Demers, Marie-France, Huot-Lavoie, Maxime, Centre de Recherche CERVO

Contexte: Les troubles psychotiques affectent environ 3 % de la population. Si les traitements pharmacologiques ciblent efficacement les symptômes positifs, la prise en charge des comorbidités demeure cruciale pour le rétablissement. Le trouble du jeu vidéo (TJV), bien reconnu cliniquement, reste peu étudié chez cette population, malgré des données suggérant une association avec une majoration des symptômes négatifs et une altération du fonctionnement social et occupationnel.

Méthodes: Cette étude vise à estimer la prévalence du TJV chez des patients atteints de troubles psychotiques et à explorer les facteurs individuels, motivations et conséquences liés à une pratique excessive du jeu vidéo. Depuis novembre 2019, tous les patients admis à la Clinique Notre-Dame-des-Victoires sont systématiquement dépistés pour le TJV à l'admission et tous les six mois. Les participants joueurs ont complété des questionnaires évaluant l'intensité et le contexte de jeu (ACSID-11, DEBA-I), les motivations (GMS), le sentiment d'isolement (UCLA-LS) et l'utilisation de lootboxes (RLBI).

Résultats: Parmi les 150 participants recrutés, les analyses préliminaires portant sur 20 sujets indiquent une moyenne de 32 heures de jeu par semaine. L'échantillon est majoritairement masculin, avec un âge moyen de 24,4 ans. La moitié des participants atteint le seuil d'utilisation problématique selon la DEBA-I (score > 40), et les motivations de jeu sont principalement de nature intrinsèque. Par ailleurs, 45 % des participants présentent un score supérieur à 5 à l'échelle UCLA-LS, suggérant un isolement chronique potentiel. Les dimensions d'impulsivité les plus marquées sont la recherche de sensations et l'urgence positive. Enfin, 30 % des participants rapportent une utilisation occasionnelle de lootboxes, dont la moitié dépense plus de 50 \$ par mois pour ce type d'achats.

Discussion: Un diagnostic formel de TJV a été posé chez 10 % de l'échantillon. Les motivations au jeu sont majoritairement intrinsèques, bien qu'une proportion notable des participants rapporte une régulation externe, notamment pour rechercher des expériences positives (socialisation, sensations nouvelles, sentiment d'accomplissement) ou éviter des émotions négatives. Ces résultats préliminaires soulignent l'importance d'examiner les motivations sous-jacentes au gaming afin de mieux comprendre l'état psychologique des patients présentant un premier épisode psychotique.

## Résumé/Abstract #25

Soumis par / Submitted by: Diego Díaz, Sofia Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Effets de l'hypoxie intermittente et de la privation hormonale sur la respiration mitochondriale corticale chez la souris mâle

DIEGO-DIAZ, SOFIA, Ganouna-Cohen, Gauthier, Marcouiller, François, Joseph, Vincent.

Université Laval, Québec, Canada.

L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec, Canada.

L'apnée du sommeil (AS) se caractérise par des épisodes récurrents d'obstruction des voies respiratoires entraînant des cycles rapides d'hypoxie et de réoxygénation. Ces fluctuations perturbent le sommeil et contribuent à des altérations cognitives, métaboliques et cardiovasculaires. Les effets précoces de l'exposition aiguë à l'hypoxie intermittente (HI) sur la fonction mitochondriale corticale restent cependant peu étudiés, et la privation hormonale pourrait moduler cette réponse.

Hypothèse: Une exposition aiguë à l'HI induit une adaptation mitochondriale rapide dans le cortex cérébral, modulée par la privation hormonale masculine.

Pour tester cette hypothèse, des souris mâles C57BL/6NCrl ont été réparties en quatre groupes: sham-normoxie, sham-HI, ORX-normoxie et ORX-HI. Les souris ORX ont subi une orchidectomie. L'exposition à l'HI consistait en c pendant 6h. La respiration mitochondriale corticale a été mesurée avec le système Oroboros-O2k.

Les souris exposées à l'HI ont montré une augmentation significative de la respiration stimulée par l'ADP, indiquant une élévation de la capacité oxydative. Chez les ORX-HI, une tendance similaire a été observée. L'activité du complexe I et du cytochrome c a été significativement accrue, suggérant une activation maximale de la chaîne respiratoire. En revanche, les complexes I+II, II et IV n'ont présenté aucune variation notable. Le coefficient respiratoire et les vitesses de consommation d'oxygène ont suivi la même tendance.

Ces résultats suggèrent qu'une exposition aiguë à l'HI entraîne une réorganisation rapide du métabolisme mitochondrial corticale, modulée par l'état hormonal, et constitue un mécanisme précoce potentiel dans la physiopathologie de l'apnée du sommeil.

## Résumé/Abstract #26

Soumis par / Submitted by: Drolet, Mathilde Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Rôle des exosomes dérivés du cerveau dans les comportements psychotiques et post-traumatiques : étude préclinique de cibles thérapeutiques

DROLET MATHILDE 1,2, Bouchoucha Ibtihaj 2, Fréchette Maélie 1,2, Cervantes-Rodriguez Paulina Montserrat 3,4, Desmeules Charles 5, Canivet Coraline 2, Thériault Chantale 4, Essiambre Anne-Marie 4, Demers Marie-France 1,4, Roy Marc-André 3,4 et Deslauriers Jessica 1,2.

1 Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Québec, Canada; 2 Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHU-Q (Pavillon CHUL), Québec, Québec, Canada; 3 Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec, Canada; 4 Centre de recherche CERVO, Québec, Québec, Canada; 5 École de psychologie, Université Laval, Québec, Québec, Canada

**PROBLÉMATIQUE** : Environ 3 % de la population souffre de troubles psychotiques. Un historique de traumatisme par le passé constitue un facteur de risque, et l'expérience d'un premier épisode psychotique (PEP) peut constituer elle-même un traumatisme. Par contre, le rôle du trauma et de la neuro-inflammation dans l'apparition d'un PEP et le pronostic qui s'en suit est inconnu. **HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS** : Notre hypothèse est que les exosomes dérivés du cerveau, provenant du cerveau, mais détectables dans le sang, contribuent à la psychose et au risque post-traumatique. Pour tester cette hypothèse, nous étudierons chez la souris le rôle causal des exosomes dérivés du cerveau sur les phénotypes de type psychotique et post-traumatique, puis sur l'inflammation périphérique et centrale. **MÉTHODOLOGIE** : Les exosomes dérivés des neurones provenant de patients psychotiques (PEP) ou sujets sains (CT) seront isolés, puis injectés par voie intraveineuse aux 2 jours pendant 5 jours chez les souris mâles et femelles. Quatre jours après la dernière injection, les souris seront exposées à un trauma de prédation. Sept jours après le trauma, on évaluera le phénotype de type anxieux (open field et light-dark box), post-traumatique (trauma reminder) et psychotique (hyperlocomotion induite par la phencyclidine). Les niveaux plasmatiques et cérébraux des cytokines pro- et anti-inflammatoires seront quantifiés par électrochimiluminescence. Des analyses statistiques de covariance à 3 facteurs (exosomes CT ou PEP x trauma x sexe) seront faites. **RÉSULTATS OBTENUS** : Le trauma de prédation induit un phénotype de type post-traumatique chez les mâles et chez les femelles. L'administration des exosomes dérivés de neurones prévient l'apparition de ce phénotype chez les mâles, alors qu'aucun effet est observé chez les souris femelles, pour lesquelles il y a un effet significatif du stress de prédation. **PERSPECTIVES/CONCLUSION** : Nos résultats suggèrent que les exosomes dérivés des neurones exercent un effet neuroprotecteur du stress chez les mâles, mais pas chez les femelles. Les prochaines expériences viseront à déterminer le rôle des exosomes dérivés des astrocytes et des microglies dans les comportements psychotique et post-traumatique. Le projet permettra de vérifier le rôle sexe-dépendant des exosomes dérivés du cerveau dans le risque post-traumatique et psychotique, pour mieux cibler les trajectoires de soins et les interventions thérapeutiques.

## Résumé/Abstract #27

Soumis par / Submitted by: Duquette, Joshua Affiliation: CIRRS

Thématique de recherche / Research theme: 2. Douleur et contrôle sensorimoteur / Pain and sensorimotor control

Étude pilote EEG-IRMf sur la douleur : extraction et caractérisation des oscillations neuronales

Joshua Duquette, Michel-Pierre Coll

La mesure de la douleur demeure un défi majeur en clinique et en recherche. Bien que l'électroencéphalographie (EEG) permette d'identifier des corrélats neuronaux, ses marqueurs oscillatoires manquent souvent de spécificité et peuvent refléter des processus attentionnels, décisionnels ou moteurs plutôt que la nociception. L'objectif de ce projet est d'utiliser l'apprentissage automatique pour prédire, à partir des oscillations EEG, des signatures de la douleur dérivées de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Cette étude préliminaire visait d'abord à extraire et caractériser ces oscillations dans un échantillon pilote. Deux adultes sains ont participé à une tâche de stimulation thermique à six niveaux d'intensité lors d'un enregistrement simultané EEG-IRMf. Après correction des artéfacts, une analyse temps-fréquence a été réalisée afin d'estimer les variations de puissance oscillatoire par rapport à la ligne de base. Les résultats pilotes suggèrent que la représentation de l'intensité du stimulus se manifeste principalement par des modulations des bandes delta et thêta pendant la stimulation, particulièrement lorsque la sensation est rapportée comme douloureuse, tandis que la catégorisation « douloureux » versus « non douloureux » est largement expliquée par l'intensité physique du stimulus. Une augmentation moyenne de la puissance gamma est observée, mais elle apparaît peu discriminante de la douleur lorsque l'intensité est prise en compte, et une réponse marquée en fin de stimulation, surtout en gamma, souligne la nécessité de contrôles rigoureux des artéfacts. Malgré la taille limitée de l'échantillon, ces résultats soutiennent la faisabilité d'extraire des oscillations EEG pertinentes en environnement IRM et motivent l'élargissement de l'échantillon ainsi que le développement de modèles prédictifs EEG-IRMf intégrant explicitement l'intensité.

## Résumé/Abstract #28

Soumis par / Submitted by: Eskandari, Nasim Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Age-associated remodeling of blood–organ barriers

ESKANDARI NASIM 1,2, Badiane Papa Yaya 1, and S. Hébert Sébastien 1,2,3

1 Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, CHUL, Axe Neurosciences, Québec, QC, Canada.

2 Département de Biologie Moléculaire, Biochimie Médicale et Pathologie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada.

3 Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada.

Blood–organ barriers regulate molecular exchange between the circulation and tissues and are essential for maintaining organ homeostasis. Aging is a major risk factor for barrier dysfunction and tissue vulnerability, yet it remains unclear whether age-related changes in barrier integrity follow a common trajectory across tissues over the course of aging or instead reflect tissue-dependent remodeling shaped by local environments.

In this study, we used a comparative molecular approach to examine how barrier-related features change with aging across multiple organs. An independent reference baseline of barrier-associated molecular characteristics was first established, after which age-associated molecular profiles were examined within adult age groups using whole-tissue analyses.

Our results reveal substantial heterogeneity in how blood–organ barriers remodel with age. In some tissues, aging was associated with an early and progressive weakening of barrier-related molecular features, whereas in other tissues these features were relatively preserved or showed more gradual changes over time. In parallel, several tissues showed age-related increases in molecular signatures associated with endothelial stress and inflammatory activation, consistent with heightened vascular vulnerability during aging. Notably, some age-associated changes followed non-linear trajectories, suggesting periods of transient adaptation or compensation rather than continuous decline across the lifespan. In addition, a subset of age-associated changes differed between males and females, indicating that biological sex may influence both the timing and extent of barrier remodeling during aging.

Importantly, these age-related patterns were not limited to the central nervous system, highlighting aging as a systemic but non-uniform process affecting blood–organ barriers throughout the body. Together, these findings suggest that barrier aging is characterized by coordinated yet tissue-specific molecular remodeling rather than uniform deterioration. This work provides a reference framework for understanding endothelial vulnerability during aging and offers a foundation for future studies aimed at clarifying the cellular contributors and functional consequences of age-related barrier changes.

## Résumé/Abstract #29

Soumis par / Submitted by: Ferguson, Owen Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Mitochondria are key neuroprotective targets in Parkinson's Disease

FERGUSON OWEN, Obergasteiger Julia, Cardoso Tiago, Doucet-Beaupré Hélène, Morin Béatrice, Lévesque Martin

In Canada, ~38 people are diagnosed with Parkinson's Disease (PD) every day, but there is still no viable treatment plan capable of slowing or reversing disease progression. Mitochondrial dysfunction is a central hallmark of PD, contributing to dopaminergic neuron degeneration in both sporadic and genetic cases of the disease. Here, we investigate whether enhancing mitochondrial function by overexpressing Nuclear Respiratory Factor 1 (NRF1), a key transcription factor for mitochondrial biogenesis and protein production, can mitigate PD-related pathology. Using human iPSC-derived dopaminergic neurons harbouring the 3xSNCA mutation and isogenic controls, we observed decreased mitochondrial membrane potential, increased reactive oxygen species levels, and reduced mitochondrial protein import in 3xSNCA neurons. NRF1 overexpression rescued all three deficits, increasing TMRM intensity, reducing oxidative stress, and restoring NDUFS3 import levels. Additionally, NRF1 increased the expression of TOM20, suggesting enhanced mitochondrial mass or import machinery, even in control neurons. Morphologically, NRF1 promoted increased neurite branching in both human neurons and primary mouse ventral midbrain cultures. In vivo, AAV-mediated NRF1 delivery in a mouse  $\alpha$ -synuclein injection model led to increased survival of tyrosine hydroxylase (TH)+ neurons and rescued behavioral deficits, including improved balance beam performance and forelimb grip strength. Together, these findings highlight NRF1 as a potent enhancer of mitochondrial function and neuronal resilience in both human and rodent PD models. Our study supports the potential of mitochondria-targeted gene therapy as a disease-modifying strategy for PD.

## Résumé/Abstract #30

Soumis par / Submitted by: Ferton, evaelle Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Dickkopf-1 potentiates the process of thrombo-inflammation in cerebrovascular diseases

FERTON EVAELLE, Menet Romain, Allain Anne-Sophie, Elali Ayman

1) Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, QC, Canada

2) Département de neurosciences, faculté de médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada

Les Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, principale cause de mortalité et de handicap au Canada, résultent de l'occlusion d'une artère cérébrale, entraînant la mort neuronale et des déficits neurologiques chez le patient. Les traitements actuels visent la re-canalisation du vaisseau obstrué, mais peuvent induire des dommages secondaires notamment au niveau des cellules vasculaires et entraîner leur dysfonctionnement. Les microvaisseaux lésés favorisent le recrutement plaquettaire et la thrombo-inflammation, un processus impliqué dans l'aggravation des séquelles post-AVC et des démences. Notre laboratoire a identifié la protéine Dickkopf-1 (DKK1) comme médiateur clé de la thrombo-inflammation post-AVC, dont l'élévation sanguine, en partie issue de la moelle osseuse, aggrave le dysfonctionnement neurovasculaire et la réponse inflammatoire.

Mon projet postule que DKK1 jouerait un rôle essentiel dans la modulation du processus de thrombo-inflammation après AVC. Mes objectifs sont d'analyser l'effet des taux élevés de DKK1 dans la modulation des mécanismes périphériques impliqués dans la thrombo-inflammation post-AVC et d'évaluer le potentiel thérapeutique de sa neutralisation.

Nos données préliminaires montrent que l'induction de DKK1 augmente les niveaux de molécules d'adhésion, les neutrophiles et les agrégats neutrophiles-plaquettes dans la circulation sanguine. Elle favorise aussi l'accumulation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NETs) dans le cerveau lésé 24 h post-MCAo, exacerbant la thrombo-inflammation. Des analyses complémentaires sont en cours pour disséquer la réponse inflammatoire et les fonctions vasculaires à l'aide d'approches histologiques.

Nous anticipons que DKK1 constitue un médiateur majeur de la thrombo-inflammation et que sa neutralisation limite les dommages secondaires post-AVC. Ces résultats auront un impact direct en santé en caractérisant un biomarqueur et en testant des molécules déjà en essais cliniques pour d'autres maladies, renforçant ainsi la portée translationnelle du projet.

## Résumé/Abstract #31

Soumis par / Submitted by: Fleury, Sarah-Ann Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Brain morphometry and symptom severity in military veterans with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis

FLEURY, SARAH-ANN; Bouchard, Amy E.; Sedghi, Shiva; Huot, Louis-Philippe; Rayas Hernandez, Uziel Miguel; Barr, Rachel A.; Fecteau, Shirley.

Université Laval, Department of Psychiatry and Neurosciences;

CERVO Brain Research Centre, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Quebec, G1J 2G3, Canada.

**Objectives:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is associated with structural differences in the brain. A better characterization of brain morphometry associated with symptom severity in patients with PTSD should contribute to developing new neuromodulatory treatment approaches. The goal of this systematic review and meta-analysis is to identify brain regions that correlate with the severity of symptoms as assessed by the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) in military veterans with adulthood war-related PTSD. We also examine if these brain regions are reported as different in terms of morphometry when compared to controls.

**Methods:** We performed a systematic search in Cochrane, CINAHL, PubMed US, PubMed Europe, Web of Science, MEDLINE, EMBASE, and PsycINFO, with key search terms for PTSD, morphometry, and veterans. We sought morphometric outcomes derived from structural magnetic resonance imaging (sMRI), focusing on measures of brain volume and cortical thickness. These measures were assessed using surface-based morphometry (SBM) in military veterans with adulthood war-related PTSD diagnosed with the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS). We registered the review in PROSPERO (CRD42022354631).

**Preliminary results:** The search for PTSD identified 1859 records, 796 were screened and 39 studies were included in the review. Current extracted data indicate a correlation between the severity of symptoms and morphometric differences in brain regions, most notably the amygdala, hippocampus, cingulate cortex, and insula. Moreover, reduced cortical thickness, notably in the cingulate cortex, was observed in veterans with PTSD compared to controls, along with a smaller hippocampal volume.

**Conclusion:** The cingulate cortex or hippocampus might be therapeutical brain targets for noninvasive neuromodulation to treat military PTSD.

## Résumé/Abstract #32

Soumis par / Submitted by: Fontaine, Florence Affiliation: École de psychologie, Université Laval

Thématique de recherche / Research theme:

Répertorier et caractériser les outils d'évaluation de la reconnaissance faciale des émotions – protocole d'une revue psychométrique

DESMEULES CHARLES, 1, 2., Fontaine Florence, 1., Jackson Philip L. 1, 2, 3., Thibaudeau Élisabeth, 1, 2.

1. École de psychologie, Université Laval

2. Centre de recherche CERVO

3. Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale

La reconnaissance des émotions est un processus fondamental de la cognition sociale jouant un rôle crucial dans les interactions sociales. Des altérations de la reconnaissance des émotions faciales, rapportées dans plusieurs populations cliniques, sont associées à des difficultés de fonctionnement social et productif, représentant donc une cible de traitement importante dans ces populations. Toutefois, les outils d'évaluation disponibles présentent des limites qui nuisent à la précision de son évaluation, essentielle à la prise en charge des difficultés. Le présent projet a pour objectifs de 1) répertorier, 2) caractériser et 3) identifier les forces et les limites des tâches d'évaluation de la reconnaissance faciale des émotions.

Une revue psychométrique sera réalisée et inclura les études primaires sur les tâches d'évaluation de la reconnaissance faciale des émotions, ou les études sur les caractéristiques de versions adaptées de ces tâches. Les études sur des tâches de reconnaissance non faciale, et les articles non empiriques seront exclues. La stratégie de recherche utilisera des mots-clés organisés dans deux catégories soit la reconnaissance des émotions et les outils d'évaluation. Les variables extraites concerneront les caractéristiques conceptuelles, méthodologiques, et psychométriques des tâches. Des statistiques descriptives et une synthèse narrative seront utilisées afin d'analyser les données.

Cette première revue exhaustive de littérature sur les tâches de reconnaissance faciale des émotions permettra d'obtenir une vision globale des outils et des leurs caractéristiques. Elle servira de base pour le développement d'une nouvelle tâche d'évaluation de la reconnaissance des émotions faciales pour répondre aux limites tout en tablant sur les forces observées.

## Résumé/Abstract #33

Soumis par / Submitted by: Frechette, Maelie Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

PAT-MOBILE (Psychosis And Trauma – Measurements Of Biomarkers Levels in Exosomes)

FRÉCHETTE, MAÉLIE<sup>1,2</sup> / Rodriguez-Cervantes, Paulina Montserrat <sup>3,4</sup>/Daigle, Caroline/ Desmeules Charles <sup>5</sup>/ Corbeil Olivier <sup>2</sup>/ Béchard, Laurent <sup>2</sup>/ Huot, Lavoie Maxime <sup>3</sup>/ Canivet, Coraline<sup>1</sup>/ Claveau, Colombe<sup>4</sup>/ Thériault, Chantale<sup>4</sup>/ Anderson, Elizabeth <sup>5</sup>/ Essiambre, Anne-Marie <sup>4</sup>/ Lehoux, Catherine<sup>4</sup>/ Demers, Marie-France <sup>1,4</sup>/ Roy Marc-André <sup>3,4</sup>/Deslauriers, Jessica<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurosciences Axis, Centre de Recherche du CHUQ-ULaval; <sup>2</sup>Faculté de pharmacie, Université Laval; <sup>3</sup>Faculté de médecine, Université Laval; <sup>4</sup>CERVO Brain Research Centre, Université Laval, QC, Canada; <sup>5</sup>École de Psychologie, Université Laval

**PROBLÉMATIQUE** : Les troubles psychotiques, affectant 3% de la population, engendrent différents fardeaux, comme un risque de suicide accru et une espérance de vie réduite. Les traumatismes antérieurs sont l'un des facteurs de risque de premier épisode psychotique (PEP). Les exosomes dérivés du cerveau (EDC), produits par les cellules cérébrales, mais détectables dans le sang, suscitent un intérêt grandissant. **OBJECTIFS** : Nous visons à : (1) déterminer si l'inflammation des EDCs est plus élevée chez les patients PEP vs les individus sains; (2) identifier la biosignature inflammatoire spécifique aux patients avec un historique de trauma avant la psychose et/ou avec un impact traumatique plus important du PEP; (3) évaluer si une plus longue durée de la psychose non traitée affecte la biosignature inflammatoire et prédit une faible réponse au traitement antipsychotique. **MÉTHODOLOGIE** : Cent patients (18-35 ans) en suivi actif pour PEP (Clinique Notre-Dame-des-Victoires) et cent participants témoins (CHUQ-UL) seront recrutés. Les patients répondront à divers questionnaires sur leur symptomatologie psychotique et fonctionnement (PANSS, CGI, SOFAS), et tous les participants recenseront leurs traumatismes. Les patients auront deux visites espacées de 6 mois. Les exosomes seront isolés à partir du plasma et les concentrations de 9 cytokines cibles (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, TNF- $\alpha$ ) seront déterminées. **RÉSULTATS** : Les biomarqueurs non-invasifs spécifiques au patient seront identifiés, facilitant des recommandations pour la prise en charge médicamenteuse ou psychothérapeutique en tenant compte des facteurs multidimensionnels (historique de trauma, délai avant le traitement et PEP) individuels au patient. **CONCLUSION** : Ce projet pourrait améliorer la compréhension des trajectoires cliniques, de prédire la réponse au traitement et d'adapter les soins psychiatriques aux profils biologiques des patients.

## Résumé/Abstract #34

Soumis par / Submitted by: Gagnon, Patrick Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Functional Magnetic Resonance Imaging Neural Correlates of Food Subjective Valuation in the Context of Bariatric Surgery

Patrick Gagnon<sup>1,2,3</sup>, Justine Daoust<sup>1,2,3</sup>, Mélissa Pelletier<sup>1</sup>, Amélie Lachance<sup>1,2,3</sup>, Sylvain Iceta<sup>4</sup>, Laurent Biertho<sup>5</sup>, Catherine Bégin<sup>6</sup>, Alain Dagher<sup>7</sup>, André Tchernof<sup>1,2</sup>, Yashar Zeighami<sup>8</sup>, Andréanne Michaud<sup>1,2,3</sup>

1 Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec, QC, 2 École de nutrition, Université Laval, Québec, QC, 3 Centre Nutrition, santé et société (NUTRISS), Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF), Québec, QC, 4 Département de psychiatrie et de neurosciences, Université Laval, Québec, QC, 5 Département de chirurgie générale, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec, QC, 6 École de Psychologie, Université Laval, Québec, QC, 7 Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, QC, 8 Douglas Research Center, McGill University, Montréal, QC

**Objectives:** Subjective valuation is a key neural mechanism underlying food-related decision making, commonly assessed via willingness to pay (WTP) paradigms. The impact of bariatric surgery on subjective valuation and its neural correlates remains unclear. This study aimed to examine longitudinal changes in subjective valuation and the associated whole-brain responses to high-calorie (HC) and low-calorie (LC) food cues following bariatric surgery.

**Methods:** Fifty-six participants (mean age 44.3±9.0 years; mean BMI 43.9±3.6 kg/m<sup>2</sup>) with severe obesity scheduled for bariatric surgery underwent functional magnetic resonance imaging (fMRI) while performing the Becker-DeGroot-Marschack auction task at four timepoints: pre-surgery and 4, 12, and 24 months post-surgery. During each session, participants bid between \$0 and \$5 while viewing HC and LC foods, providing a measurement of WTP. Blood oxygen level-dependent (BOLD) responses during food viewing were modeled using a general linear model, with WTP as a parametric modulator to generate statistical brain maps. These maps were analyzed in a second-level whole-brain mixed-effects model, with session as the effect of interest.

**Results:** WTP for HC foods decreased from \$2.36±1.24 at baseline to \$1.68±1.28 at 4 months (p<0.05 for all comparisons). At baseline, BOLD response during valuation of HC versus LC foods did not differ significantly (no clusters at p<0.001, FDR correction). At 4 months post-surgery, BOLD activity was greater for HC versus LC foods compared to pre-surgery in the dorsolateral prefrontal cortex (MNI [50,27,26], peak z stat = 5.0) and parietal cortex (MNI [35,-58,47], peak z stat = 4.2). No significant whole-brain changes were observed at 12 or 24 months.

**Conclusion:** Bariatric surgery reduces the subjective valuation of HC foods. At 4 months post-surgery, increased activity in the dorsolateral prefrontal and parietal cortices, relative to baseline, may suggest enhanced evaluative processing, contributing to early postoperative changes in the valuation of energy-dense foods.

## Résumé/Abstract #35

Soumis par / Submitted by: Glasson, Bastien Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Investigating the regulation of synaptic mRNA translation in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

GLASSON BASTIEN, Benchaar Yousri, Desmeules Antoine, Lavoie-Cardinal Flavie, Sephton Chantelle  
Centre de recherche CERVO

Synaptic loss is an early pathological feature of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), preceding cognitive and motor decline. Although its mechanisms remain unclear, genetic evidence from familial ALS implicates mutations in the RNA-binding protein FUS, suggesting that defects in RNA metabolism drive synaptic vulnerability. FUS regulates mRNA transport and translation, and the ALS-linked FUS-R521G mutant promotes dendritic attrition and synaptic loss, yet its impact on local protein synthesis is not well defined. Our previous work showed that FUS associates with stalled polyribosomes in an mTORC2-dependent manner, leading us to hypothesize that FUS regulates local translation through mTORC2 and that ALS mutants are insensitive to this signaling. This study examined whether FUS activity at synaptic polyribosomes is regulated by the mTOR pathway. In primary neurons, treatment with torin1 (mTORC1/2 inhibitor) or rapamycin (mTORC1 inhibitor) increased FUS levels in the soma and dendrites. However, in ex vivo synaptoneurosomes (SNs), only torin1 elevated synaptic FUS, indicating mTORC2-specific regulation. Immunofluorescence imaging further showed increased FUS colocalization with stalled polyribosomes at presynaptic sites following torin1 treatment. Analysis of the ALS-linked FUS-R521G mutant revealed greater accumulation on synaptic polyribosomes and reduced nascent protein synthesis, yet this mutant remained unresponsive to mTORC2 modulation. In conclusion, mTORC2 inhibition increases synaptic FUS localization and its association with polyribosomes, whereas FUS-R521G exhibits elevated synaptic targeting but is insensitive to mTORC2 regulation, supporting a mechanism contributing to synaptic dysfunction in ALS.

## Résumé/Abstract #36

Soumis par / Submitted by: Godbout, Kelly Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Temperature Variations Affect APP Alternative Splicing in a Neural Cell Model

GODBOUT KELLY, Canet Geoffrey, Hébert Sébastien, Flamand Mathieu, Lévesque Georges, Planel Emmanuel

Université Laval; Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval

The amyloid precursor protein (APP), the precursor of amyloid- $\beta$  peptides implicated in Alzheimer's disease (AD), exists as multiple isoforms generated through alternative splicing. In AD brains, APP splicing profiles are altered, characterized by reduced expression of the predominantly neuronal isoform APP695 and increased expression of the longer isoforms APP751 and APP770, which are more susceptible to amyloidogenic processing. Because AD patients frequently exhibit thermoregulatory disturbances, body temperature fluctuations may represent a potential modulator of APP alternative splicing.

Using RT-PCR, decreased APP695 levels and increased APP751 and APP770 expression were confirmed in human AD cortex compared with non-demented controls. The impact of temperature on APP splicing was then examined in vitro in neuronal cell models. In differentiated Neuro2A cells, temperature variations significantly modified APP isoform distribution: elevated temperature selectively enhanced APP751 abundance while reducing APP695 levels, whereas reduced temperature favored APP770 expression. In contrast, temperature changes did not alter APP splicing in human astrocytes, highlighting a cell type-dependent regulatory effect.

Overall, these findings identify temperature as a regulator of APP alternative splicing in neuron-like cells and support the possibility that thermoregulatory dysfunction in AD contributes to pathogenic shifts in APP processing. Current efforts focus on elucidating the underlying molecular mechanisms and determining whether temperature-dependent regulation of APP splicing extends to additional neural cell types and disease-relevant models.

## Résumé/Abstract #37

Soumis par / Submitted by: Grenier, Jordan Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Sublayer-specific inhibitory control of hippocampal CA1 pyramidal cells by VIP- and somatostatin-expressing interneurons

GRENIER JORDAN, Iloun Parisa, Veillette Félix , Topolnik Lisa

Hippocampal CA1 pyramidal neurons are essential for spatial information processing and memory encoding. These cells are arranged within the Stratum Pyramidale into two distinct subpopulations, superficial (sPCs) and deep (dPC), that differ in morphology, connectivity, and function. The activity of pyramidal neurons is precisely regulated by different types of inhibitory interneurons, notably somatostatin expressing interneurons (SST-INs) and vasoactive intestinal peptide expressing interneurons (VIP-INs). However, whether these interneuron classes differentially target sPCs and dPCs remains incompletely understood.

Here, we investigated sublayer-specific inhibition of CA1 pyramidal neurons using a combination of immunohistochemistry and optogenetic electrophysiology in transgenic mouse lines. Optogenetic activation of VIP-INs revealed that both sPCs and dPCs receive comparable levels of direct inhibition, with no differences in the fraction of responsive cells, inhibitory postsynaptic current (IPSC) amplitude, or charge transfer. Notably, however, the molecular composition of VIP-mediated synapses differed: sPCs were preferentially targeted by VIP boutons expressing cannabinoid receptor 1 (CBR1), consistent with inhibition from VIP/cholecystinin-expressing basket cells, whereas dPCs exhibited a higher density of CBR1-negative VIP boutons, suggesting preferential inhibition by a distinct VIP basket cell subtype. These findings highlight previously unrecognized heterogeneity within VIP-IN populations that may enable sublayer-specific inhibition of pyramidal neuron activity. In contrast, optogenetic activation of SST-INs showed no subtype-specific differences in connectivity or synaptic strength, indicating that these interneurons inhibit both sPCs and dPCs without preference.

Thus, these results demonstrate that while overall inhibitory strength from VIP- and SST-INs is similar across pyramidal cell subtypes, molecularly distinct VIP-IN subpopulations selectively target superficial versus deep pyramidal neurons. This circuit specialization likely contributes to fine-tuned, sublayer-specific control of information processing in the hippocampal CA1 network.

## Résumé/Abstract #38

Soumis par / Submitted by: Guenot, Solène Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Evaluating the therapeutic potential of viral encoded anti-tau antibodies against Alzheimer's disease

GUENOT SOLENE (1,2), Castonguay Anne-Marie (2), Planel Emmanuel (1,3), Gravel Claude (1,2), Lévesque Martin (1,2)

1) Department of Psychiatry and Neurosciences, Université Laval

2) Integrative Neuroscience and Experimental Therapies Axis, CERVO Brain Research Center

3) Centre de Recherche du CHU de Québec, Université Laval, Axe Neurosciences

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease in the world, affecting an ever-growing number of people each year. The two hallmarks of AD are the presence of beta-amyloid plaques in the extracellular space and the aggregation of protein tau into neurofibrillary tangles in the axons of neurons. Interestingly, tau pathology is also present in other neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease or Multiple System Atrophy and has been shown to aggregate with other proteins in multiple proteinopathies. Tau pathology is therefore a crucial target for neurodegeneration, and although diverse strategies have already been proposed to counter its toxicity and spreading, no cure is available against it to this day.

We propose to use monoclonal antibodies' (mAbs) single-chain variable fragments (scFvs) to target two phosphorylated sites of protein tau in AD to prevent its aggregation, and to use a genetically encoded viral delivery method to provide long-term production of the treatment directly in the brain via intravenous injection.

To reach this final goal, this project focused on the selection of suitable mAbs to target the pathological form of tau in vivo and in vitro. We employed complementary in vivo and in vitro approaches to assess the specificity of a panel of monoclonal antibodies and identified two candidates that selectively target pathological tau, as demonstrated by staining in mouse brain tissue and in human 2D and 3D models of tau pathology. More specifically, these mAbs stained for pathology in neurons in a mouse model of AD and showed no signal in a tau knock-out mouse model. Additionally, selected mAbs showed increased binding to human cells transfected with tau and reduced the spread of tau pathology in human-iPSCs-derived brain organoids exposed to tau aggregates. Though preliminary, these results provide promising evidence that those two mAbs are strong candidates for targeting tau pathology for therapeutic use.

These results represent the first step towards engineering scFvs from these antibodies and encoding their genetic material into AAVs to investigate treatment efficiency in an in vivo model of AD.

## Résumé/Abstract #39

Soumis par / Submitted by: Hadj-Aissa, Imane Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

GATOR1-dependant mitochondrial regulation impacts the metabolic adaptability of astrocytes

Imane Hadj-Aissa<sup>1</sup>, Maéline Muller<sup>1</sup>, Jorge Soliz<sup>2</sup>, Chantelle Sephton<sup>1</sup> and Paul Dutchak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Neuroscience, Université Laval, CERVO Brain Research Centre, Québec

<sup>2</sup> Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC, Canada

Epilepsy is a neurological disorder affecting 50 million people worldwide. GATOR1 is a protein complex composed of three subunits called NPRL2, NPRL3 and DEPDC5. Genetic mutations in the protein subunits can lead to focal epilepsy with foci located in the frontal cortex and the temporal lobe. GATOR1 helps regulate the balance of protein synthesis and degradation by modulating mTORC1 activity, which governs cellular metabolism, mRNA translation and growth. During amino acid deprivation or starvation, GATOR1 catalyzes RAG-GTP hydrolysis to inhibit mTORC1. When GATOR1 is mutated, mTORC1 activity is maintained even during periods of amino acid starvation. In human brain, GATOR1 defects can result from mosaic mutations, meaning that different parts of the brain can express the mutations that can differently affect specific cell populations, like neurons or astrocytes. The role of GATOR1 in astrocytes, which provide metabolic and neurotransmitter precursors to neurons, has not been established. Here we show that loss of GATOR1 function impacts the morphology of astrocytes and their mitochondria in our genetically modified mouse model and astrocytic cell-line where GATOR1 is impaired. In vivo, GATOR1 defective astrocytes leads to the development of astrogliosis at 5 months of age, with all animals succumbing to death between 6-8 months of age. We find that astrocytes lacking GATOR1 have elevated levels of reactive oxygen species and mitochondrial electron transport chain dysfunctions that are consistent with hyperactive mTORC1-dependent regulation of mitochondrial metabolism.

## Résumé/Abstract #40

Soumis par / Submitted by: Haloui, Sarah Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

AI-based transcription: A comparison of fourteen tools.

HALOUI SARAH, J. Guitton Matthieu, Sharp Andréanne

Centre de Recherche CERVO, Québec, Canada  
Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Canada

Cognitive and social sciences make an extensive use of recorded interviews, which must be transcribed in order to be analyzed. This process of verbatim transcription is highly time-consuming and comes with many constraints, such as inter-judge variability and human errors due to exhaustion, especially when analyzing large corpus of data, thus limiting the efficiency of this strategy. The rise of Artificial Intelligence (AI) could possibly provide an answer to these limitations. In the recent years, several AI-based transcription tools have been developed. However, notably due to their recency, a direct comparison of these tools is still lacking. By centering our analyses on the concept of transparency, we conducted here a comparison of fourteen AI-based transcription tools that can be used in the context of cognitive and social sciences. Through the use of a multifactorial analysis grid, the fourteen tools were compared for the type of the AI engine, the openness of the code, the characteristics of the language training, the reported efficiency of tool, and the (cyber)security of the data. Overall transparency increased with the recency of the tool. Transparency of the AI engine and of the language predicted overall transparency of the tool. Security appears to be a growing concern for these tools. These comparisons represent one of the first steps to help researchers to critically and optimally select AI-based transcription tools for their future study.

## Résumé/Abstract #41

Soumis par / Submitted by: Hardoin, Baptiste Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Roles of the Subthalamic Nucleus and Zona Incerta in Locomotion before and after Spinal Cord Injury

Baptiste Hardoin, Abderraouf Redjem, Maxime Lemieux, Frederic Bretzner

The subthalamic nucleus (STN) and the zona incerta (ZI) are two nuclei located beneath the thalamus whose electrical stimulation can induce locomotion in various animal species. Previous studies have shown that optogenetic stimulation of glutamatergic neurons in the STN can modulate the locomotor rhythm, whereas stimulation of GABAergic neurons in the ZI induces exploratory locomotion. Given their potential role in locomotion, we hypothesized that selective activation of these neuronal populations could not only initiate but also modulate locomotor activity before and after spinal cord injury (SCI).

To test this, viral vectors were injected into adult transgenic mice to conditionally express the photoactivator Channelrhodopsin-2 in either glutamatergic neurons of the STN or GABAergic neurons of the ZI. Locomotor behavior was assessed using kinematic analyses in response to optogenetic stimulation at rest in an open arena and during treadmill locomotion at steady speeds before and at 1, 3, and 7 weeks after SCI.

Stimulation of glutamatergic STN neurons before and after SCI failed to initiate locomotion in resting mice and instead induced a deceleration during ongoing locomotion. Similarly, stimulation of GABAergic ZI neurons did not initiate locomotion at rest but caused a complete arrest of locomotor activity during treadmill walking before and after SCI.

In summary, our results show that glutamatergic STN neurons do not initiate locomotion but instead slow ongoing locomotion, whereas GABAergic ZI neurons strongly inhibit locomotor activity.

## Résumé/Abstract #42

Soumis par / Submitted by: Hasanovic, Amra Affiliation: CIRRS

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

La production orale de mots dans la vlAPP

HASANOVIC, AMRA; Monetta, Laura. Cirris, Université Laval.

**Problématique.** L'aphasie primaire progressive est une condition neurodégénérative rare, qui affecte le langage sur le plan de la compréhension et/ou de la production, chez les gens qui en sont atteints. Plus précisément, la variante logopénique de l'aphasie primaire progressive (vlAPP) présente, entre autres, une difficulté en production orale de mots (POM). La POM requiert l'activation de plusieurs mécanismes cognitifs interreliés, soit le système sémantique (niveau sémantique), le lexique phonologique de sortie (niveau lexical), la mémoire tampon phonologique (niveau post-lexical) ainsi que les mécanismes articulatoires. Dans la littérature, les mécanismes sous-jacents responsables des difficultés de POM dans la vlAPP sont controversés, car l'atteinte semble se situer à des niveaux différents selon les études. En effet, certaines études trouvent un déficit lexical ou un déficit post-lexical isolé, alors que d'autres trouvent une combinaison de ces déficits chez leurs participants. De rares études ont également suggéré un déficit sémantique, en combinaison à un déficit lexical et/ou post-lexical. Ces résultats divergents mettent en évidence l'absence d'un consensus scientifique sur l'origine des déficits de POM, mais aussi les grandes différences méthodologiques entre les études qui limitent la mise en commun des résultats et qui engendrent des questionnements quant aux conclusions des études rapportées (types de tâches utilisées, l'interprétation variée des erreurs, manque de contrôle des paramètres psycholinguistiques, etc.). De nouvelles études plus rigoureuses sont nécessaires pour élucider cette problématique.

**Méthode.** Dix participants appariés en âge, sexe, degré de scolarité (5 vlAPP, 5 contrôles) ont été recrutés jusqu'à présent. Cinq tâches expérimentales (i.e. dénomination orale d'images, répétition de mots et non-mots, lecture de mots et non-mots) ont été créées et servent à évaluer l'intégrité des composantes impliquées dans la POM. Dans toutes les tâches, des paramètres psycholinguistiques pertinents sont manipulés pour les mots-cibles (ex. : fréquence lexicale, longueur et catégorie sémantique pour la tâche de dénomination orale d'images). Les erreurs sont comptabilisées et documentées. Ainsi, le score aux diverses tâches, la manipulation rigoureuse de paramètres psycholinguistiques et l'interprétation stricte du type d'erreurs commises permettent de documenter chacune des trois composantes de la POM.

**Résultats préliminaires.** Il est observé que tous les participants présentent des difficultés au niveau post-lexical. Certains participants présentent également des difficultés au niveau lexical. Retombées. Les résultats de ce projet permettront de clarifier les déficits sous-jacents de la POM dans la vlAPP et d'améliorer la prise en charge clinique.

## Résumé/Abstract #43

Soumis par / Submitted by: HATHO TOWO, Dominique Hyacinthe Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Contribution sexe dépendant de la pression artérielle et de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans la susceptibilité aux psychotraumatismes dans un modèle murin de TSPT

DOMINIQUE HYACINTHE HATHO TOWO<sup>1,2</sup>, Jade Broussau<sup>1</sup>, Sophia Pellichia<sup>1</sup>, Victoria D'amours<sup>1</sup>, Beatrice Dagle<sup>1</sup>, Pascal Levesque<sup>1</sup>, Agathe Taberlet<sup>1</sup>, Coraline Canivet<sup>1</sup>, Jessica Deslauriers<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Axe des neurosciences, Centre de recherche du CHU-Q, Québec, Québec, Canada; <sup>2</sup>Faculté de pharmacie, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada.

**PROBLÉMATIQUE** : Les mécanismes sous-jacents à la susceptibilité aux troubles de stress post-traumatiques (TSPT) sont encore peu compris. Cependant, dans une étude rétrospective, l'analyse des données sur le TSPT a montré que les antagonistes de l'angiotensine II pris par les patients pour contrôler la pression artérielle (PA) améliorent les symptômes post-traumatiques. De plus, des données scientifiques montrent une interaction entre l'angiotensine II, et la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette dernière, étant comme un facteur de risque de trouble neuropsychiatrique, nous avons émis l'hypothèse que les changements aigus de la PA à la suite d'un psychotraumatisme augmentent le risque de TSPT. **OBJECTIFS** : À l'aide d'un modèle de trauma de prédation, nous avons cherché à déterminer si la résilience ou l'état de susceptibilité après un trauma est associé à des changements de la PA et à une perturbation de l'intégrité de la BHE. **MÉTHODOLOGIE** : Chez les souris mâles et femelles, la PA par pléthysmographie et le sang par saphène ont été pris 7 jours avant, ainsi que 24 heures et 10 jours après le trauma de prédation. Au 7<sup>ième</sup>, 8<sup>ième</sup> et 9<sup>ième</sup> jours post trauma, le test de champ ouvert, de lumière/obscurité et de rappel de trauma ont été effectués respectivement. Le seuil de susceptibilité a été calculé pour diviser le groupe stressé en un groupe « résilient » ou « susceptible ». Des tissus cérébraux ont été collectés pour quantifier les protéines de jonction serrées par immunofluorescence, ainsi que l'expression du récepteur de type I de l'angiotensine II (ATR1) par Western blot dans le cortex préfrontal (CPF), l'amygdale (Amy) et l'hippocampe (Hipp). **RÉSULTATS** : Chez les mâles une PA systémique significativement basse était liée à une résilience. La vulnérabilité quand elle s'est traduite par une augmentation significative de l'expression de la claudine-5 dans l'Amy et une diminution significative de l'expression d'ATR1 dans le CPF. Chez les femelles, le trauma a induit une élévation systémique de la PA indépendamment de l'état de résilience ou de vulnérabilité. La vulnérabilité était liée à une augmentation significative de l'expression de la claudine-5 dans le CPF, tandis que la résilience était liée à une augmentation significative d'ATR1 dans la même zone. **CONCLUSION** : Ces résultats soulignent que la résilience au trauma est liée à une régulation divergente du système rénine angiotensine et de la perméabilité neurovasculaire selon le sexe-dépendante.

## Résumé/Abstract #44

Soumis par / Submitted by: Hayouni, Oumayma Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Réparation des lésions des nerfs périphériques par génie tissulaire dans un modèle de lapin

HAYOUNI OUMAYMA, Thibodeau Alexane, Galbraith Todd, Thida Kuong Hélène, Berthod François.  
LOEX, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Québec, Canada  
Département of surgery, Faculty of medicine, Université Laval, Québec, Québec, Canada

Les lésions nerveuses peuvent conduire à une perte de sensibilité tactile et une paralysie complète. L'autogreffe nerveuse, le standard en clinique, induit un déficit au site de prélèvement en plus d'une récupération fonctionnelle incomplète. L'alternative est d'utiliser des conduits nerveux faits de biomatériaux pour guider la migration axonale, mais ceux-ci comportent plusieurs limites cliniques.

Objectif : L'objectif global de ce projet est de fabriquer un tube nerveux (TN) vivant complètement autologue dans lequel un réseau de capillaires sera développé in vitro par ensemencement de cellules endothéliales (CE). Un tube nerveux contenant un réseau capillaire préétabli pouvant se connecter rapidement à la vascularisation de l'hôte est une option prometteuse pour réparer des lésions majeures (>3 cm).

Méthodes : Les TN sont constitués d'un feuillet de fibroblastes humains ensemencé avec des CE et enroulé pour former une structure tubulaire. Les TN ont été implantés chez des lapins néo-zélandais immunosupprimés pour réparer une lésion du nerf fibulaire de 4 cm avec un suivi de 12 mois. La conduction nerveuse du nerf fibulaire ainsi que l'activité musculaire par un électromyogramme ont été évaluées chaque mois. Le Toe Spread Index (TSI) permet de suivre le retour des fonctions motrices. Les muscles tibiaux antérieurs ont été analysés pour l'indice de masse musculaire, l'aire des fibres et la morphologie des jonctions neuromusculaires.

Résultats: Les résultats montrent une récupération motrice détectable dès le 6<sup>e</sup> mois dans le groupe autogreffe ( $p < 0,05$ ) et à partir du 8<sup>e</sup> mois dans les autres groupes. L'analyse musculaire révèle une récupération partielle de la masse musculaire, avec un indice musculaire et une aire des fibres supérieurs dans le groupe autogreffe comparativement au groupe TN. Les jonctions neuromusculaires apparaissent matures et ramifiées dans les groupes autogreffe et TNES, tandis qu'elles demeurent fragmentées dans le groupe TN.

En conclusion, la greffe d'un conduit nerveux vivant et pré-vascularisé, capable d'accélérer significativement la vascularisation du greffon, représente une approche prometteuse pour la réparation des lésions nerveuses sévères supérieures à 3 cm.

## Résumé/Abstract #45

Soumis par / Submitted by: Hermant, Lise Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Prenatal exposure to polydrugs, the zebrafish as a key model

HERMANT LISE, antoine légaré, gabriel bossé

Drug abuse during pregnancy is a growing social and medical concern as it endangers both the mother and the child. Such exposure, whether to licit or illicit substances, can result in birth defects, neonatal abstinence syndrome and long-term impairments. Indeed, neonatal polydrug exposure has been associated with cognitive deficits, attention issues, adverse speech / language outcomes and sleeping disturbances.

Compounding the risk is the frequent co-use of multiple substances. For instance, among reproductive-aged women who use non-medical opioids, 89.2% report using at least one other substance, most often cigarettes and alcohol. It is estimated that about 5% of all newborns in the United States are exposed to multiple substances in utero, thus affects nearly 180,000 newborns each year.

Despite this, the consequences of prenatal polydrug exposure remain poorly understood, and there is currently no treatment to prevent or reverse its long-term effects.

The zebrafish is emerging as a powerful model for studying substance use disorders due to its rapid development, ease of pharmacological manipulation, and suitability for modeling complex aspects of drug exposure, including combinations, dose–response, and timing. Our work focuses on three major substances: morphine (a reference opioid), nicotine, and ethanol. We investigate the impact of prenatal exposure at molecular, cellular, and behavioral levels. After establishing appropriate doses, we combined these drugs to examine their effects across levels of analysis, from behavior to neural activity.

Our preliminary data reveal that prenatal exposure induces altered locomotor activity, hypersensitivity to heat, heightened anxiety, and disrupted sleep. Notably, phenotypes varied depending on the drug or combination administered. Transcriptomic analyses further demonstrated widespread gene expression alterations, with distinct sets of genes disrupted by single versus combined exposures. Finally, immunolabeling of neuronal activity (pERK) revealed altered activity in several brain regions such as the habenula and glomerular complex, again differing between single- and multi-drug conditions.

Together, these findings underscore the urgent need to better characterize the neurobiological consequences of prenatal polydrug exposure to improve strategies for prevention and intervention in affected populations.

## Résumé/Abstract #46

Soumis par / Submitted by: Idris, Wandy Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Exosomes cérébraux comme biomarqueurs de la neuroinflammation associée à l'obésité

WANDY IDRIS<sup>1,2</sup>, Mylène Bastien<sup>1</sup>, Yves Gélinas<sup>1</sup>, Coraline Canivet<sup>3</sup> Jessica Deslauriers<sup>2,3</sup>, Alexandre Caron<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (CRIUCPQ),  
<sup>2</sup>Faculté de pharmacie, Université Laval, <sup>3</sup>Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval

**PROBLÉMATIQUE :** L'obésité est une maladie chronique associée à un état inflammatoire de bas grade qui ne se limite pas aux tissus périphériques, mais affecte également le système nerveux central (SNC). Cette neuroinflammation, impliquant notamment l'activation des astrocytes et des microglies, perturbe les circuits neuronaux régulant l'homéostasie énergétique et contribue à la progression de la maladie. Les exosomes, de petites vésicules extracellulaires libérées par les cellules du SNC et détectables dans la circulation sanguine, émergent comme des candidats prometteurs pour le développement de biomarqueurs non invasifs. Toutefois, leur valeur diagnostique et leur pertinence translationnelle demeurent à établir. **OBJECTIFS :** Caractériser la signature inflammatoire des exosomes dérivés du cerveau dans un modèle murin d'obésité induite par l'alimentation, ainsi que chez des patients atteints d'obésité avant et après une chirurgie bariatrique. **MÉTHODOLOGIE :** Des souris mâles et femelles seront soumises à une diète obésogène pendant différentes durées (2, 4, et 16 semaines), permettant de comparer les stades précoces et chroniques de l'obésité. Différentes régions cérébrales ainsi que des tissus périphériques seront analysés afin d'évaluer l'expression de marqueurs inflammatoires. Les exosomes dérivés du cerveau seront isolés à partir du plasma et soumis à un profilage moléculaire. En parallèle, des échantillons plasmatiques provenant de patients bariatriques ayant subi une chirurgie bariatrique seront analysés afin d'examiner des signatures inflammatoires des exosomes associées à la perte de poids et l'amélioration métabolique. **RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES :** Nous observons une présence marquée de l'inflammation systémique et cérébrale marquée après 16 semaines de diète obésogène, caractérisée par une augmentation significative de l'expression de gènes pro-inflammatoires. Ces observations soutiennent la pertinence du modèle pour l'identification de signatures exosomales associées à la neuroinflammation. **CONCLUSION :** Ce projet permettra de caractériser le contenu moléculaire des exosomes dérivés du cerveau. Il contribuera à établir un portrait de la neuroinflammation aux stades précoces et chroniques de l'obésité, avec un fort potentiel translationnel. À terme, ces travaux pourraient mener au développement d'un outil diagnostique non invasif pour détecter et suivre la neuroinflammation associée à l'obésité en contexte clinique.

## Résumé/Abstract #47

Soumis par / Submitted by: Ihidoype, Marina Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

From Prediction to Action: Habenular Control of Ventral Tegmental Area Circuits in Defensive Behaviors

IHIDOYPE, MARINA

Pinel, Maryse

Proulx, Christophe

CERVO Brain Research Centre, Laval University. Quebec, QC, Canada

The lateral habenula (LHb) sends aversive signals to the ventral tegmental area (VTA), yet how this pathway shapes learning and behavior is unclear. Combining retrograde and anterograde viral strategies in transgenic mice, we recorded calcium activity from VTA-projecting LHb neurons and dopaminergic and

GABAergic VTA neurons during behaviors. In an active avoidance task, three populations responded to shocks and predictive cues; however, their dynamics diverged across learning and around movement, indicating distinct coupling to prediction versus action. In the tail-suspension test, LHb activity increased at movement onset, and silencing LHb→VTA transmission impaired avoidance learning, slowed escape, and reduced active coping vigor without affecting baseline locomotion. Thus, LHb→VTA projections provide aversive-predicting signals needed for avoidance learning and persistent active coping.

## Résumé/Abstract #48

Soumis par / Submitted by: Jari, Imad Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Stratégies d'adaptation au stress : Intégrité neurovasculaire et régulation exosomale

JARI IMAD1,2, CANIVET Coraline 2, DESLAURIERS Jessica 1,2

1 Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Québec, Canada.

2Centre de recherche de CHU de Québec, Axe neurosciences, Québec, Québec, Canada.

**PROBLÉMATIQUE:** Les stratégies d'adaptation au stress diffèrent selon le sexe: les hommes présentent généralement des réponses actives, tandis que les femmes adoptent davantage des comportements passifs. Bien que ces différences comportementales soient bien documentées, les mécanismes biologiques sous-jacents demeurent mal compris. Les protéines de jonctions serrées de la barrière hémato-encéphalique (BHE), telles que la claudine-5 (cldn-5), jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie cérébrale et pourraient influencer la vulnérabilité au stress. **OBJECTIF:** En utilisant des approches précliniques, nous déterminerons comment la modulation de l'expression de la cldn-5, selon la région cérébrale et le sexe, influence les styles d'adaptation actifs ou passifs et comment ces variations affectent la transcytose et le trafic d'exosomes à travers la BHE. **MÉTHODE:** Des souris C57BL/6 mâles et femelles recevront une injection stéréotaxique d'AAV-shRNA ciblant la cldn-5 dans le cortex préfrontal, l'amygdale ou l'hippocampe. Après activation virale, les comportements seront évalués par les tests Open Field, Light/Dark box et nage forcée. L'expression de la cldn-5, la transcytose et les exosomes seront analysés par RT-qPCR, imagerie confocale et cytométrie en flux. **RÉSULTAT:** Sur le plan comportemental, l'altération de la cldn-5 dans le cortex préfrontal devrait favoriser un style d'adaptation actif chez les mâles et passif chez les femelles. À l'inverse, une diminution de cette protéine dans l'amygdale et l'hippocampe devrait accentuer les stratégies passives, particulièrement chez les femelles. Parallèlement, la suppression de la cldn-5 devrait accroître la perméabilité de la BHE, entraînant une augmentation de la transcytose et de la fuite paracellulaire. **CONCLUSION:** Ce projet permettra de mieux comprendre le lien entre les mécanismes neurovasculaires et les stratégies d'adaptation, et pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant la BHE.

## Résumé/Abstract #49

Soumis par / Submitted by: Kanjirassery Radhakrishnan, Risna Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Functional heterogeneity of hippocampal CA1 VIP interneurons in novelty-driven memory processing

KANJIRASSERY RADHAKRISHNAN, RISNA; Topolnik, Dimitry ; Tamboli, Suhel ; Topolnik, Lisa.

Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval; Dept. of Biochemistry, Microbiology and Bioinformatics, Université Laval

Vasoactive intestinal polypeptide-expressing interneurons (VIP-INs) in the hippocampal CA1 coordinate mnemonic processing by mediating circuit disinhibition. To examine the subtype-specific roles of CA1 VIP-INs in novelty processing, we used single-cell imaging in freely behaving mice. Most VIP-INs were strongly activated by initial exposure to a novel environment, which diminished with familiarization, suggesting that these cells are specifically driven by novelty. Notably, the novelty-responsive VIP-INs were also highly active when mice re-entered the previously explored context, suggesting a parallel involvement of these neurons in both novelty encoding and memory recall. Distinct VIP-IN subtypes were identified based on their modulation by locomotion speed. The majority (72%) of VIP-INs showed increasing activity with higher running speed, consistent with calretinin-expressing VIP cells, whereas a smaller subgroup was suppressed during locomotion, a profile consistent with cholecystokinin-expressing basket cells and long-range projecting VIP-INs. Importantly, most novelty-responsive cells belonged to the speed-excited population. Finally, to examine how VIP-INs encode environments of different complexities, mice were exposed to a series of novel contexts with increasing memory load. We observed a trend whereby a greater fraction of VIP-INs exhibited lower activity as memory load increased. Our findings reveal a pronounced functional heterogeneity among CA1 VIP-INs, highlighting their distinct contributions to novelty detection as well as to memory encoding and recall.

## Résumé/Abstract #50

Soumis par / Submitted by: KHAN, TALHA Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Single-axon tracing of the subthalamic nucleus afferent projections arising from the external pallidum in cynomolgus monkeys

KHAN TALHA, Centre de recherche CERVO  
Martin Parent, Centre de recherche CERVO

The subthalamic nucleus (STN) is a key component of the basal ganglia, a set of subcortical structures involved in motor behaviour. Being mostly composed of glutamatergic neurons, the STN is often considered as the major driving force of the basal ganglia. Neurons of the STN project to the internal and external pallidum, the striatum and the substantia nigra pars reticulata. In turn, they receive afferent projections arising from the cerebral cortex, the external pallidum (GPe), the pedunculopontine tegmental nucleus, as well as from raphe and intralaminar thalamic nuclei. Our lab has recently described the glutamatergic STN afferent projections arising from the cerebral cortex and forming the hyperdirect pathway. The main objective of the present study is to characterize STN GABAergic afferent projections arising from the GPe. To achieve this goal, we have used intracerebral microiontophoresis bilateral injections of the anterograde tracer, biotin dextran amine (BDA), in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). This method enabled the identification of firing patterns of GPe neurons to be injected and yielded a detailed view of their entire axonal arborization. The GPe neurons were easily recognizable by their spontaneous firing pattern that includes high-frequency discharges with pauses. The injection loci is composed of a dense core of BDA precipitate surrounded by 5-15 neurons labeled in a Golgi-like manner. Most of the GPe BDA-labeled neurons display long, aspiny and poorly branched dendrites that arborize mostly along the sagittal plane. Labeled axons can be followed individually throughout serial sagittal sections and reconstructed entirely with the help of a computerised 3D image-analysis system (NeuroLucida, MicroBrightField). BDA-filled GPe axons found in the STN displayed large axon varicosities that are often apposed to the soma and proximal dendrites of STN neurons. Abnormal firing patterns of STN neurons is known to occur in Parkinson's disease and the contribution of STN afferent projections arising from the GPe to this abnormal firing pattern is largely unknown. The information gathered here through the mapping of STN afferent axonal projections will help to refine a computational model of STN deep brain stimulation (DBS) used to alleviate motor symptoms of Parkinson's disease.

## Résumé/Abstract #51

Soumis par / Submitted by: Khouma, Axelle Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Cellular and molecular mechanisms underlying galanin-mediated inhibition of histaminergic neurons

KHOUMA, AXELLE (1,2), Chabot-Chartier, Albane (2) Plamondon, Julie (1), Caron, Alexandre (1,2), Michael, Natalie (1,2)

1. Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec
2. Faculté de Pharmacie, Université Laval

**Introduction/Aim:** Galanin-expressing neurons in the ventrolateral preoptic area (VLPOgalanin) are selectively active during sleep and play an important role in the regulation of non-rapid eye movement (NREM) sleep. These neurons are thought to promote sleep by inhibiting arousal-promoting systems, including histaminergic neurons. Despite histaminergic neurons receiving direct projections from VLPOgalanin neurons, the cellular and molecular mechanisms by which galanin modulates histaminergic neuron activity remain poorly defined. Here, we aimed to determine how galanin influences the electrical excitability of histaminergic neurons and to identify the receptor subtype and downstream ionic mechanisms involved.

**Method/Results:** Whole-cell patch clamp electrophysiological recordings were performed on genetically identified histaminergic neurons from male HDCCre::tdTomato mice. Galanin receptor expression was examined using RNAscope® in situ hybridization. Galanin induced a potent inhibition of histaminergic neuron electrical excitability. This effect was mimicked by a selective galanin receptor 1 (GALR1) agonist. Consistent with these findings, Galr1 mRNA was highly expressed in histaminergic neurons. In contrast, Galr2 and Galr3 transcripts were absent or minimally detected in histaminergic neurons, and agonists targeting these receptors failed to influence histaminergic neuron excitability. The GALR1-inhibitory effect was abolished by barium, suggesting the involvement of a potassium conductance. Pharmacological studies further implicated both G protein-coupled inwardly rectifying (GIRK) and large conductance calcium-activated (BK) potassium channels. Notably, the inhibitory action of galanin was independent of action potential-dependent synaptic transmission and fast glutamatergic or GABAergic signaling.

**Conclusions:** These findings demonstrate that galanin strongly inhibits histaminergic neurons through direct post-synaptic activation of GALR1. This data also supports the notion that the sleep-promoting effects of VLPOgalanin neuron activation may occur via the ability of galanin to inhibit the arousal-promoting histaminergic neurons.

## Résumé/Abstract #52

Soumis par / Submitted by: L'Homme, Héloïse Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Anti-EBNA1 antibodies are not pathogenic in mouse models of multiple sclerosis

HELOÏSE L'HOMME, Louis Bourhoven, Françoise Morin, Sébastien Marcoux, Luc Vallières

### Introduction

Antibodies directed against the Epstein-Barr virus protein EBNA1 and cross-reacting with the astrocytic protein GlialCAM have been found in multiple sclerosis (MS) patients. However, it is unclear whether these antibodies are pathogenic.

In this study, we addressed this question using mice immunized with a novel EBNA1 antigen (EBNA1363-457) containing a potential T-cell epitope. These mice developed anti-EBNA1 IgG capable of binding to radial glial cells, but only when applied on spinal cord sections permeabilized with Triton detergent. These mice did not develop experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a model of MS, regardless of their genetic background (C57BL6 or SJL). Furthermore, serum from EBNA1363-457-immunized mice did not promote EAE when transferred to mice immunized with the classical MOG35-55 antigen.

These results suggest that anti-EBNA1 antibodies are not pathogenic, at least under conditions where GlialCAM is not accessible, as in EAE

## Résumé/Abstract #53

Soumis par / Submitted by: Lachance, Amélie Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

La récompense alimentaire implicite médie la relation entre les marqueurs métaboliques et les comportements alimentaires post-chirurgie bariatrique

LACHANCE, AMÉLIE (1,2,3), Toro, Victoria (1), Legault, Marianne (1,2,3), Auclair, Marianne (2), Pelletier, Mélissa (1), Biertho, Laurent (4), Provencher, Véronique (2,3), Iceta, Sylvain (1), Picard, Frédéric (1,5), Michaud, Andréanne (1,2,3).

(1) IUCPQ-UL, Université Laval, (2) École de nutrition, Université Laval, (3) NUTRISS, INAF, Université Laval, (4) Département de chirurgie générale, IUCPQ-UL, Université Laval, (5) Faculté de pharmacie, Université Laval

La chirurgie bariatrique augmente la concentration plasmatique de l'Insulin-like Growth Factor Binding Protein-2 (IGFBP-2), protéine impliquée dans le métabolisme glucidique et lipidique. Une amélioration des comportements alimentaires, dont une diminution de la désinhibition, est aussi observée post-chirurgie. Certaines études suggèrent également des modifications de la motivation alimentaire implicite (inconsciente) post-chirurgie, mais les résultats sont hétérogènes. Par ailleurs, le lien entre les variations de motivation implicite, changements métaboliques et comportementaux reste peu exploré. Objectifs : 1) Caractériser les changements de motivation alimentaire implicite après une chirurgie bariatrique; 2) Examiner si les variations plasmatiques d'IGFBP-2 sont associées à la désinhibition alimentaire; et 3) Évaluer si cette association est médiée par les changements de motivation implicite. Méthodes : Des participants ont complété une visite de recherche avant et quatre mois après une gastrectomie pariétale. Les niveaux d'IGFBP-2 ont été mesurés à jeun. La désinhibition alimentaire a été évaluée avec le Three-Factor Eating Questionnaire, et la motivation implicite avec le Leeds Food Preference Questionnaire (aliments sucrés/salés, riches/faibles en gras). Les changements post-chirurgie ont été analysés par tests t appariés. Une analyse de médiation multiniveaux avec bootstrap a examiné le rôle médiateur de la motivation implicite dans l'association entre IGFBP-2 et la désinhibition, en ajustant pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle initial. Résultats : Vingt-neuf participants (22 femmes; âge:  $39 \pm 11$  ans) ont complété les deux visites. La motivation implicite pour les aliments sucrés riches en gras a diminué après la chirurgie ( $p = 0,0005$ ). L'analyse de médiation a révélé une association négative entre IGFBP-2 et la désinhibition alimentaire (effet total :  $\beta = -0,01$ ;  $p < 0,001$ ), avec un effet direct ( $\beta = -0,01$ ;  $p < 0,001$ ) et un effet indirect via la diminution de motivation implicite pour les aliments sucrés riches en gras ( $\beta = -0,002$ ;  $p = 0,02$ ). Conclusion : Ces résultats suggèrent un rôle clé de la motivation alimentaire inconsciente dans le lien entre les changements métaboliques, tel qu'IGFBP-2, et les changements de comportements alimentaires post-chirurgie.

## Résumé/Abstract #54

Soumis par / Submitted by: Lakritz, Clara Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Au-delà de l'image corporelle : une revue systématique des altérations du schéma corporel dans les troubles des conduites alimentaires.

LAKRITZ, CLARA (Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Laval, Québec, QC, Canada ; Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, QC, Canada),

Propice, Klervi (Université Savoie Mont Blanc, Université Grenoble Alpes, LIP/PC2S, 38000 Grenoble, France),

Bergeron, Frédéric (Bibliothèque de l'Université Laval, Québec, QC, Canada),

Metral, Morgane (Université Savoie Mont Blanc, Université Grenoble Alpes, LIP/PC2S, 38000 Grenoble, France),

Iceta, Sylvain (Département de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Laval, Québec, QC, Canada ; Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, QC, Canada)

Objectif : L'obésité est fréquemment associée à des troubles des conduites alimentaires (TCA) combinés à des distorsions corporelles. Si les altérations de l'image corporelle, i.e., la perception consciente du corps, sont bien documentées dans les TCA, le rôle du schéma corporel, représentation sensorimotrice du corps support de l'action, demeure trop peu étudié. Cette revue systématique visait donc à synthétiser les données disponibles sur les distorsions du schéma corporel dans les TCA. Méthode : Une recherche documentaire a été réalisée en juin 2024 dans neuf bases de données (MEDLINE, PsycINFO, Embase, CINAHL, Psychology and Behavioral Sciences Collection, Academic Search Premier, Web of Science, Google Scholar et HAL) en recensant les études portant sur des individus présentant un TCA ou des conduites alimentaires perturbées avec une évaluation du schéma corporel. Le risque de biais a été évalué avec les outils du Joanna Briggs Institute et une synthèse narrative a été réalisée en raison de l'hétérogénéité méthodologique. Résultats : Parmi les 698 études identifiées et étudiées, 29 (n = 1 678 participants) ont été retenues par deux évaluateur·e·s indépendant·e·s. Le schéma corporel a été évalué par 28 tâches, regroupées en quatre catégories : intégration multisensorielle, visuo-spatiale, sentiment d'appartenance corporelle et motricité. Ce travail met en évidence des altérations de toutes ces catégories dans l'anorexie mentale. Les données concernant la boulimie et l'hyperphagie boulimique restent limitées, bien que certaines études suggèrent la présence de distorsions du schéma corporel. Pour finir, les études regroupant plusieurs TCA montrent des résultats mixtes, avec notamment des altérations de l'intégration sensorielle. Conclusion : Les perturbations du schéma corporel sont centrales dans l'anorexie mentale mais pourraient concerner d'autres TCA, constituant une dimension transdiagnostique potentielle et d'intérêt dans la prise en charge de l'obésité, associée à un TCA. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces observations. Le développement d'outils standardisés pour évaluer et intervenir sur le schéma corporel constitue une piste prometteuse pour la recherche et la prise en charge clinique des TCA, notamment dans le contexte de l'obésité.

## Résumé/Abstract #55

Soumis par / Submitted by: Larqué, Pauline Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 2. Douleur et contrôle sensorimoteur / Pain and sensorimotor control

Increased synaptic drive onto polymodal Tac1-lineage dorsal horn neurons after nerve injury

PAULINE LARQUÉ 1, louison brochoire 1, yves de koninck 1,2, feng wang 1,3

1 CERVO research center, Université Laval

2 Faculté de Médecine, Université Laval

3 Faculté de Médecine Dentaire, Université Laval

The spinal cord plays a crucial role in relaying sensory information. Yet, the precise neuronal circuits mediating this processing remain incompletely understood, due to the scarcity of specific genetic markers. Studies have highlighted neurons expressing the Tachykinin 1 (Tac1) gene to be essential for coping behaviors in response to intense noxious stimuli. However, their contribution to somatosensory processing remains unclear.

Here, we characterized the physiology of Tac1-lineage neurons using electrophysiology and in vivo calcium imaging in both naïve and neuropathic pain conditions. Immunohistochemistry using Tac1-tdTomato mice revealed that Tac1-lineage neurons are scattered across the dorsal horn. Whole-cell patch-clamp recordings from parasagittal spinal cord slices showed that superficial Tac1-lineage neurons display diverse intrinsic firing properties. However, the majority exhibited single-spike or phasic firing patterns, suggesting a possible role of these neurons as coincidence detectors in information processing. In vivo two-photon calcium imaging revealed that majority of superficial Tac1 neurons are polymodal nociceptive, responding to both noxious mechanical and thermal stimuli.

In neuropathic pain mice induced by spared nerve injury, preliminary data showed that the frequency of spontaneous excitatory postsynaptic current was increased compared to naïve condition. We did not observe significant changes in their intrinsic firing properties or responsiveness to peripheral mechanical and thermal stimuli, suggesting that neuropathic pain alters surrounding spinal circuitry rather than directly affecting Tac1-lineage neurons. Together, our findings indicate that superficial Tac1-lineage neurons are primarily polymodal nociceptive and may integrate elevated synaptic drive from local spinal circuits after nerve-injury, potentially contributing to the neuropathic pain.

## Résumé/Abstract #56

Soumis par / Submitted by: laurent, jean-honoré Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

La réflectine comme outils moléculaire compatible avec la DHM

LAURENT JEAN-HONORÉ, Jean-honoré Laurent, Rochelin Dalangin, Emile Rioux-Pellerin, Marie-Eve Crochetière, Pierre Marquet, Marie-Eve Paquet

The ability to observe cells morphology and dynamics is necessary to understand their complex interplays as aberrations have been related to neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. For example, neuronal mitochondrion dysfunction is known to be a biomarker of bipolar disease resulting in a decreased mitochondrial mobility and morphological variations.

although fluorescence, the most commonly used strategy for visualizing cells, has advantage, it also has its limits. With fluorescence, fluorophores are necessary for each structures of interest which is not ideal for morphologies analysis, moreover phototoxicity and photobleaching become key consideration, especially when you would visualise dynamic structures. In our lab, we developed an imaging modality known as Digital Holographic microscopy (DHM) a label free technique measuring phase variation to produce live images. This method allows to observe dynamics and subcellular structure in live cells without causing cell damage.

This type of microscopy is really powerful as it allows for measurement of various parameter, such as cell's height, dry mass, morphologies and internal structures. However, this method also has some limitations, especially regarding the discrimination of individual cells structures. Indeed, it is complicated to differentiate between organelles such as a mitochondrion and a lysosome or the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus. Thus, developing a method fitting with DHM properties to discriminate subcellular structures in cells could improve its capacity.

Our investigations lead to reflectin, an optically-active intrinsically disordered protein (IDP) protein from cephalopods that can serve as a form of camouflage, color change and communication. Previous work suggests that reflectin's conformation is modulated by its environment, suggesting that reflectin can be used in conjunction with DHM as a potential marker. Indeed, our data confirms reflectin's aggregation when transduced and that we can target reflectin to different subcellular structures. We are in the process of optimizing reflectin's performance in neurons as a marker for DHM, and we hypothesize that reflectin will be a useful addition to the DHM toolkit for future investigations into the complexity of neurons and lead to new insight that were previously not possible from existing approaches.

## Résumé/Abstract #57

Soumis par / Submitted by: Lavoie, Olivier Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Impact of  $\alpha$ 2-adrenergic receptors on the electrical activity of satiety neurons and energy balance

LAVOIE, OLIVIER 1, 2; Turmel, Audrey 1,2; Khouma, Axelle 1,2; Minbashi Moeini, Moein 1,2; Liu, Chen 3,4,5; Michael, Natalie J. 1,2; Caron, Alexandre 1,2.

1 Faculté de pharmacie, Université Laval

2 Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

3 Hypothalamic Research Center, Department of Internal Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas TX, USA

4 Department of Neuroscience, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

5 Peter O'Donnell Jr. Brain Institute, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

**Background:** Hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons are central regulators of satiety and energy balance and represent a key target of anti-obesity medications and metabolic hormones. Norepinephrine (NE) is a major neuromodulator of hypothalamic circuits, and previous studies suggested that NE inhibits POMC neurons via  $\alpha$ 2a-adrenergic receptors (ADRA2A). However, cellular mechanisms underlying this inhibition and its physiological relevance for energy and glucose homeostasis remain incompletely defined.

**Methods:** Whole-cell patch clamp electrophysiology was used to evaluate the impact of NE and the selective ADRA2 agonist UK 14,304 on hypothalamic POMC neurons. To assess in vivo relevance, we generated a novel Adra2a-flox mouse line, which was crossed with Pomc-CreERT2 mice to produce inducible POMC-specific Adra2a knockout mice (POMCKOA2A). These mice were used for both electrophysiological analyses and in vivo assessment of energy balance and glucose homeostasis.

**Results:** NE and UK 14,304 robustly inhibited POMC neurons, inducing hyperpolarization, reduced firing rate, and decreased input resistance. This inhibition was mediated in part by activation of multiple potassium conductances and was partly indirect, as blockade of synaptic transmission reduced the proportion of neurons inhibited. Genetic deletion of Adra2a in POMC neurons did not significantly alter body weight, food intake, or adiposity, but led to a modest impairment in glucose tolerance in males. Electrophysiological recordings in triple-transgenic POMCKOA2A::tdTomato mice revealed that loss of Adra2a in POMC neurons prevented UK 14,304-induced inhibition in approximately half of POMC neurons, supporting the involvement of both direct and indirect effects.

**Conclusions:** ADRA2 activation robustly inhibits hypothalamic POMC neuron activity through both direct, potassium-channel dependent, and indirect mechanisms. Despite this robust neuronal inhibition, Adra2a expression in POMC neurons is largely dispensable for the regulation of energy balance. These findings suggest that noradrenergic control of satiety circuits involves additional cellular targets or network-level pathways beyond POMC neurons themselves.

## Résumé/Abstract #58

Soumis par / Submitted by: Poulin, Marie-Pier Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Caractérisation du transport du beta-hydroxybutyrate à travers la barrière hémato-encéphalique via la perfusion cérébrale in situ dans un modèle de souris Alzheimer

POULIN MARIE-PIER, Linhares Sabrine, Leclerc Manon, Émond Vincent, Calon Frédéric

La maladie d'Alzheimer (MA) est associée avec une déficience énergétique cérébrale causée par une perturbation du transport et du métabolisme du glucose. Le bêta-hydroxybutyrate (BHB) est un corps cétonique utilisé par le cerveau pouvant servir d'alternative énergétique au glucose. Les interventions céto-gènes sont présentement étudiées comme source d'énergie cérébrale alternative dans la MA. L'objectif principale de cette étude était de caractériser le transport cérébral du BHB dans un modèle murin in vivo. À l'aide de la perfusion cérébrale in situ (PCIS), du BHB radiomarqué a été perfusé et son coefficient d'absorption cérébrale (Clup) a été mesuré à environ  $1 \mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ , comparable à celui du glucose. Un essai de compétition avec du BHB non radiomarqué (jusqu'à  $500\ 000\times$ ,  $10\ \text{mM}$ ) n'a démontré une saturation qu'à partir d'une concentration de  $5\ \text{mM}$ , qui est une concentration supraphysiologique. Ceci suggère un transport non-saturable à des concentrations physiologiques. Ensuite, le blocage de MCT1, le transporteur principal du BHB au cerveau, à l'aide d'inhibiteurs a entraîné une diminution partielle du Clup ( $-57\%$  et  $-59\%$ ). Le transport cérébral du BHB n'était pas influencé par l'âge, la MA et un jeûne de 6 heures. En revanche, l'exposition à une diète riche en gras (HFD) durant 4 mois précédant la perfusion a augmenté le Clup du BHB, particulièrement chez les femelles. Enfin, les niveaux de MCT1 demeuraient inchangés par l'âge et la neuropathologie d'Alzheimer chez la souris. En conclusion, le transport cérébral du BHB étant non saturable et inchangé par l'âge et la MA appuient les recherches sur le potentiel des interventions céto-gènes dans la MA.

## Résumé/Abstract #59

Soumis par / Submitted by: Legault, Laurence Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme:

Quels seront les impacts de l'exposition précoce aux drogues sur le développement de systèmes neuronaux chez le zebrafish?

LEGAULT LAURENCE, Gabriel Bossé, centre de recherche CERVO

L'exposition précoce à des substances psychoactives, telles que l'éthanol et la morphine, est associée à des perturbations durables du développement cérébral. Toutefois, les mécanismes par lesquels ces substances influencent la mise en place des circuits neuronaux au cours de l'embryogenèse demeurent encore mal compris. Le zebrafish (*Danio rerio*) constitue un modèle pertinent pour étudier ces effets en raison de son développement rapide, de sa transparence embryonnaire et de l'accessibilité de son système nerveux en formation.

Mon projet de maîtrise vise à examiner l'impact d'une exposition embryonnaire à ces drogues sur le développement des neurones dopaminergiques, GABAergiques et glutamatergiques à différents stades du développement (24, 48 et 72 heures post-fécondation). Une combinaison d'approches moléculaires et d'imagerie sera utilisée pour évaluer les changements associés à la spécification, au développement et à l'organisation de ces circuits neuronaux.

En comparant les effets de différentes substances et les réponses de systèmes neuronaux distincts, ce projet vise à identifier des fenêtres de vulnérabilité développementale spécifiques. Les résultats attendus contribueront à une meilleure compréhension des effets précoces des drogues sur l'organisation des circuits neuronaux impliqués dans les processus de récompense.

## Résumé/Abstract #60

Soumis par / Submitted by: Legros, Marie-Lune Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

SLC4A7 and altered pH regulation in substance use disorders

LEGROS, MARIE-LUNE; Morneau, Léa; Bossé, Gabriel. Centre de recherche CERVO

Substance use disorders are a common mental health problem with a lifetime prevalence of 10%. Family history is a major risk factor, and up to 60% of all cases of substance use disorders have a genetic component. Despite this observation, the genes involved in the development of substance use disorders remain poorly understood. A recent review identified a variant in the bicarbonate cotransporter (*slc4a7*) that is strongly associated with the risk of developing drug dependence. SLC4A7 plays an important role in brain development and is essential for the regulation of physiological pH. Despite this critical function, the role of SLC4A7 in behavior, brain functions, and neurological disorders has not yet been established. The hypothesis is that the loss of SLC4A7 perturbs intracellular pH, leading to disrupted homeostasis, altered neuronal function in the reward circuitry and increased vulnerability to addiction.

To study the role of *Slc4a7*, we used CRISPR-Cas9 to generate a mutant in zebrafish. The central nervous system is well conserved in zebrafish. Using our mutant, we will:

1. Determine the effect of a *Slc4a7* knock-out on zebrafish behavior.
2. Investigate the neurobiological effects of basal *Slc4a7* activity and its modulation in the presence of psychoactive substances.

## Résumé/Abstract #61

Soumis par / Submitted by: Linhares, Sabine Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Caractérisation du transport de la protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline 2 (IGFBP2) à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Impact d'un régime riche en graisses et de la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer.

LINHARES SABRINE, Leclerc Manon, Valentin Escalera Josue, Seguin Dominique, Emond Vincent, Calon Frédéric.

Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec, Québec, Canada.

Axe Neurosciences, Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Québec, Canada.

**PROBLÉMATIQUE :** L' « Insulin-like growth factor-binding protein 2 » (IGFBP2) appartient à la famille des IGFBP. En se liant aux IGF-I et II, elle module leur biodisponibilité et leurs effets métaboliques. En effet, de nombreuses recherches ont mis en évidence un lien entre l'IGFBP2 et les maladies métaboliques, notamment une diminution claire chez les individus atteints du DT2 et de l'obésité, renversée par la chirurgie bariatrique. L'IGFBP2 est augmentée dans la maladie d'Alzheimer (MA).

Nous émettons l'hypothèse que cette molécule est impliquée dans la MA, dans laquelle des déficits métaboliques sont observés chez les patients.

**OBJECTIF :** Déterminer si cette molécule traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour agir directement au cerveau.

**MÉTHODOLOGIE :** La perfusion cérébrale intracarotidienne a été utilisée pour quantifier et caractériser le transport du <sup>3</sup>H-IGFBP2 à travers la BHE chez la souris.

**RÉSULTATS :** Nous avons démontré que le <sup>3</sup>H-IGFBP2 traverse la BHE avec un coefficient de transport cérébral (Clup) d'environ 0,30 µl.g<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>. La co-perfusion de l'IGFBP2 avec l'antagoniste du récepteur LRP1 (LRPAP1-RAP) ou d'IGFBP2 recombinant réduit significativement le transport de respectivement - 64,7 % et -58 %. La captation du <sup>3</sup>H-IGFBP2 est saturable et modulée par la neuropathologie de la MA dans le modèle murin 3xTg-AD, en réponse à l'élévation des niveaux circulants d'IGFBP2, également observée dans ce modèle. Afin d'évaluer l'impact des composants sanguins sur le transport, la co-perfusion du <sup>3</sup>H-IGFBP2 avec de l'albumine a entraîné une diminution de 34 % du transport. La diète enrichie en gras augmente le transport et les valeurs du Clup corrélaient positivement avec le poids des souris (r<sup>2</sup>=0.186, p=0.038). Enfin, à la suite d'une expérience d'extraction de microvaisseaux cérébraux, nous avons démontré que 71 % du <sup>3</sup>H-IGFBP2 s'internalise dans les microvaisseaux et 29 % se rend au parenchyme.

**CONCLUSION :** Ces données suggèrent que le transport de l'IGFBP2 est saturable et implique le récepteur LRP1 et qu'il est modifié dans le contexte des maladies métaboliques et de la MA. Il faudra dans le futur continuer d'investiguer afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'IGFBP2 au sein du cerveau et son impact sur la maladie.

## Résumé/Abstract #62

Soumis par / Submitted by: Loumou Ongneyak, Luce-Marie Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

De l'Olanzapine à l'hypothalamus : déchiffrer les circuits neurobiologiques de l'obésité iatrogène.

LOUMOU ONGNEYAK LUCE-MARIE, Alexandre Caron. Faculté de Pharmacie de l'Université Laval, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec.

**ROBLÉMATIQUE :** L'obésité, une maladie chronique en forte croissance mondiale, est souvent aggravée par certaines causes iatrogènes. Les antipsychotiques atypiques, tels que la clozapine et l'olanzapine, induisent fréquemment un gain de poids marqué, altérant la santé cardiométabolique et l'adhésion thérapeutique. Malgré leur importance clinique, les mécanismes neuronaux expliquant ce gain de poids demeurent mal compris. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH) est un centre intégrateur de la balance énergétique. Des travaux pharmacologiques et de neuromodulation démontrent que la noradrénaline stimule la prise alimentaire dans le PVH en inhibant les circuits anorexigènes via les récepteurs  $\alpha 2A$ -adrénergiques (ADRA2A). De plus, des polymorphismes du promoteur d'ADRA2A sont associés à une susceptibilité accrue à la prise de poids induite par la clozapine et l'olanzapine, soulignant l'importance de ce récepteur dans l'obésité iatrogène. **OBJECTIFS :** Déterminer l'identité moléculaire des neurones ADRA2A du PVH et tester leur rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique et le gain pondéral induit par les antipsychotiques atypiques. Nous posons l'hypothèse qu'Adra2a est exprimé dans des sous-populations anorexigènes du PVH où il agit comme un frein noradrénergique favorisant la vulnérabilité à l'obésité iatrogène. **MÉTHODOLOGIE :** L'identité moléculaire d'Adra2a sera déterminée par hybridation in situ. Des souris Adra2a-flox recevront des injections stéréotaxiques de vecteurs viraux (AAV-Cre-mCherry) dans le PVH afin d'induire une délétion locale d'Adra2a. Les animaux seront soumis à des régimes standard, riche en graisses ou supplémenté en clozapine. Les paramètres métaboliques (poids, composition corporelle, prise alimentaire, tolérances au glucose et à l'insuline) seront mesurés. **RÉSULTATS :** Nous anticipons qu'une délétion d'Adra2a dans le PVH atténuera la prise alimentaire, préviendra le gain pondéral et réduira les perturbations métaboliques induites par la clozapine. **CONCLUSION :** Ce projet pourrait constituer la première démonstration causale du rôle d'ADRA2A dans les circuits hypothalamiques de la satiété et l'obésité iatrogène, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies pour limiter les effets métaboliques des traitements psychiatriques.

## Résumé/Abstract #63

Soumis par / Submitted by: Lucumi Villegas, Beatriz Elena Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

LUCUMI-VILLEGAS, BEATRIZ<sup>2</sup>, Obergasteiger, Julia<sup>1,2</sup>, Ferguson, Owen <sup>1,2</sup>, Durcan, Thomas<sup>3</sup>, Hussein, Samer<sup>4,5</sup>, and Lévesque, Martin<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>CERVO Brain Research Center (2601 Chemin de la Canardière, Quebec, QC, G1J 2G3, Canada).

<sup>2</sup> Department of psychiatry and neurosciences, Université Laval, Québec, QC, Canada.

<sup>3</sup> The Neuro, Montreal Neurological Institute (3801, Rue University, Montréal, QC, Canada).

<sup>4</sup> Centre de recherche du CHU de Québec (9, rue McMahan 2779, Quebec, QC, G1R 3S3, Canada)

<sup>5</sup> Department of molecular biology, medical biochemistry and pathology, Université Laval, Québec, QC, Canada

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive degeneration of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway and the propagation of pathological  $\alpha$ -synuclein (aSyn) aggregates. Developing advanced human models that reproduce these key features is essential for elucidating PD mechanisms and identifying therapeutic targets. Here, we present an in vitro human PD model using midbrain-striatal assembloids derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs) to recapitulate the nigrostriatal pathway and neuron-to-neuron transmission of pathological aSyn. This model integrates dopaminergic midbrain organoids (MO) with GABAergic striatal-like organoids (SO), enabling 3D interregional connectivity. Immunofluorescence confirmed dopaminergic markers (TH, FOXA2, NeuN) in MO and medium spiny neuron markers (DARPP32, NeuN) in SO. At 40 days in vitro, MO and SO placed together spontaneously fused, forming axonal projections. Axons extended from the midbrain to the striatal region over time, with increasing synapsin 1 expression indicating progressive network maturation. To model aSyn pathology, mutant SO were pre-exposed to preformed aSyn fibrils before fusion with control MO, resulting in the accumulation of phosphorylated S129-aSyn in both regions, confirming interregional pathology spreading. Functional assessment in the assembloids was achieved by evaluating dopamine release (GRAB-DA3h) and calcium activity (GCaMP6f) in the striatal side following electrical stimulation of the midbrain side. This assembloid model recapitulates anatomical and functional features of the nigrostriatal pathway and mimics aSyn spreading, providing a relevant platform for studying PD pathogenesis and testing neuroprotective or regenerative therapies.

## Résumé/Abstract #64

Soumis par / Submitted by: Martin, Aurore Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Evaluation of the role of EMMPRIN and MMP-9 in extracellular matrix degradation during ALS

MARTIN AURORE, Godin Antoine, Pozzi Silvia  
CERVO Brain Research Centre, Québec (QC)

**PROBLEM** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease marked by progressive motoneuron degeneration. Several mechanisms have been proposed to explain motoneuron vulnerability in ALS, and recent findings point to extracellular matrix (ECM) dysregulation around motoneurons. However, whether these alterations affect their survival is still unknown. Matrix metalloproteinases (MMPs) are enzymes that degrade the ECM components, and several are dysregulated during ALS, notably MMP-9. EMMPRIN, a protein expressed by motoneurons, triggers MMP release upon activation and may promote motoneuron death through ECM degradation. **HYPOTHESIS** Activation of EMMPRIN promotes ECM degradation and motoneuronal death by increasing MMP-9 secretion. To prove our hypothesis viral vectors will be injected in SOD1G93A mice to reduce expression of EMMPRIN or MMP-9 specifically in the motoneurons. ECM degradation and motoneuronal death will be evaluated. Additionally, mice tissues will be treated either with EMMPRIN or MMP-9 and ECM integrity surrounding neurons will be analysed. Biochemistry analysis will be also performed to measure EMMPRIN and MMP-9 release in mice cerebrospinal fluid (CSF). **RESULTS** We validated the efficiency of downregulation of the selected shRNA sequences for EMMPRIN and we assessed motoneuronal specificity of our viral vector. We optimized the protocol to measure EMMPRIN and MMP-9 expression in CSF using a multiplex automated protein analysis instrument (Jess). **CONCLUSION** By clarifying the role of EMMPRIN and MMP-9 in ECM remodeling, this study aims to uncover new mechanisms contributing to motoneuron loss in ALS. Ultimately, these findings may identify novel therapeutic targets aimed at preserving neuronal stability and slowing disease progression.

## Résumé/Abstract #65

Soumis par / Submitted by: Martinez, Océane Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Impact de l' $\alpha$ -synucléine plasmatique sur la barrière hémato-encéphalique dans un modèle d'organe-sur-puce modélisant la maladie de Parkinson

MARTINEZ OCEANE, Aurélie de Rus Jacquet

Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Département de neurosciences.

La maladie de Parkinson est associée à l'agrégation pathologique de l' $\alpha$ -synucléine. Plusieurs études ont montré que les formes fibrillaires de cette protéine peuvent se propager, induire une réponse inflammatoire et altérer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Des travaux réalisés au laboratoire ont notamment démontré que l'exposition de modèles humains de BHE à des fibrilles préformées d' $\alpha$ -synucléine (PFF) entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi qu'une modulation de marqueurs inflammatoires.

Parallèlement, des études récentes ont établi qu'il est possible d'amplifier des graines d' $\alpha$ -synucléine circulantes à partir du plasma de patients atteints de la maladie de Parkinson par RT-QuIC. Toutefois, l'impact fonctionnel de ces formes amplifiées issues du plasma sur la BHE demeure encore peu caractérisé.

L'objectif de ce travail est d'évaluer si les graines d' $\alpha$ -synucléine amplifiées à partir du plasma de patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent induire des altérations de la BHE comparables à celles observées avec les PFF.

Des échantillons de plasma provenant de donneurs atteints de la maladie de Parkinson (stade Hoehn & Yahr = 2, hommes et femmes) ont été utilisés comme graines dans un test RT-QuIC afin de générer des formes amplifiées d' $\alpha$ -synucléine. Les produits d'amplification ont ensuite été appliqués du côté vasculaire d'un modèle microfluidique humain de BHE composé de cellules endothéliales cérébrales dérivées d'iPSC, en co-culture avec des astrocytes, des péricytes et des neurones. L'intégrité de la barrière a été évaluée par des mesures de perméabilité, tandis que la réponse inflammatoire a été analysée par des dosages immuno-enzymatiques.

Les données obtenues avec les PFF confirment la capacité de l' $\alpha$ -synucléine agrégée à perturber l'intégrité de la BHE. Des résultats préliminaires indiquent que l'exposition du modèle de BHE à des produits d'amplification issus du plasma provenant de donneurs atteints de la maladie de Parkinson semble également entraîner des modifications mesurables de l'intégrité de la barrière.

Cette approche qui combine RT-QuIC et modèle organ-on-chip permet d'étudier le rôle potentiel de l' $\alpha$ -synucléine circulante dans les dysfonctionnements de la BHE et les mécanismes de neuroinflammation associés à la maladie de Parkinson.

## Résumé/Abstract #66

Soumis par / Submitted by: Mayet, Lïa Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Role of NCK in the development of locomotor circuit

MAYET LïA, Roussel Marie, Fawcett Jim, Bretzner Frederic

Affiliation: Dalhousie University, Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval

Nck1 and Nck2 are adaptor proteins that mediate signaling pathways critical for cytoskeletal dynamics and synapse formation. Although their roles have been studied in general neuronal development, their contribution to the formation of locomotor control circuits remains unclear. Here, we investigated how Nck1 and Nck2 influence the development of neural circuits underlying locomotion. We hypothesized that Nck1 and/or Nck2 are necessary for the normal development of locomotor circuits.

To test this, we used Cre-lox technology to generate mutants with conditional deletions of Nck1 and/or Nck2 in all neurons or in genetically identified neuronal subpopulations.

Kinematic analyses were performed during locomotion in adult mice at different treadmill speeds. Compared to control mice, double Nck1/Nck2 mutants exhibited a hopping gait. Interestingly, Nck1 mutant mice displayed more severe locomotor impairments than Nck2 mutants. Furthermore, mice lacking Nck1 in genetically identified commissural interneuronal subpopulations also exhibited a hopping-like gait, in contrast to mice lacking Nck1 in genetically identified ipsilateral interneurons.

In summary, Nck1 appears to play a stronger role than Nck2 in the development of commissural interneurons critical for left-right coordination during locomotion.

## Résumé/Abstract #67

Soumis par / Submitted by: Morneau, Léa Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

MORNEAU, LÉA. Bossé, Gabriel. CERVO

Alcohol use disorder (AUD) represents a significant public health concern, with approximately 18% of individuals aged 15 years or older in Canada meeting the clinical criteria for AUD at some point in their lifetime (CAMH, 2023). Zebrafish (*Danio rerio*) are a relevant model to investigate the effects of alcohol, both genetically and behaviorally. Although preference for alcohol in zebrafish has already been demonstrated, notably through conditioned place preference tests, self-administration protocols remain limited. Bossé & Peterson (2017) proposed a zebrafish group-based arena for studying opioid dependence, but behavioral biases may arise due to their tendency to naturally move in shoals.

In this study, we developed an individual self-administration protocol in zebrafish to examine voluntary alcohol intake. The results show a marked preference for a 5% ethanol solution, as well as a gradual increase in consumption over five consecutive days. To determine whether this consumption is addictive-like behavior rather than simply a habit formed, we evaluated the motivation of the fish using assessed dopaminergic involvement with administration of the D1 receptor antagonist SCH-23390, tested a progressive ratio assay and studied withdrawal-like behavior 2 and 6 days after the last exposure. These results obtained suggest zebrafish can develop addiction-like behavior and that this assay can be a useful tool for screening therapeutic compounds or studying the genetic basis of addiction.

## Résumé/Abstract #68

Soumis par / Submitted by: Muller, Maéline Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

GATOR1-dependent mTORC1 hyperactivity Drives the Development of Neuronal Communication

MULLER MAELINE, Imane Hadj-Aissa, Martin Lévesque, Chantelle F. Sephton, Paul A. Dutchak  
CERVO Brain Research Center, Laval University

Mutations in GATOR1 complex subunits, NPRL2, NPRL3, and DEPDC5 have been associated with a wide spectrum of familial focal epilepsies and autism spectrum disorders (ASD). GATOR1 controls mTORC1 activation depending of the nutritional status of the cell, particularly intracellular amino acid levels, by function as a GTPase-activating protein complex toward a RAG proteins, and inhibiting mTORC1 activity when amino acid levels is low. We show that disease-linked mutations in the NPRL2 subunit can restrict the function of GATOR1 complex and its inhibitory function on mTORC1, resulting in the hyperactivation of downstream cellular growth signalling. While GATOR1 loss-of-function mutations directly impact the amino acid sensing role of mTORC1, few studies have focused on the impact of these mutations on the homeostatic coordination of mTORC1 regulation with the PI3K/AKT-dependent growth factor signalling pathway. Using a combination of pharmacological tools, we discovered that specific mutations in the NPRL2 subunit of GATOR1 renders cells resistant to mTORC1 inhibition caused by PI3K inhibition, in neuronal and non-neuronal cells. To further investigate the biological contribution of GATOR1 in neuronal development and function, we generated a NPRL2 knockout model using primary neuron culture. Those neurons lacking NPRL2 expression, developed exaggerated neuronal firing activity, reminiscent of seizure activity in vivo. Collectively, our studies show a novel function of GATOR1-dependant amino acid-signalling in the development of hyperactive neural network formations.

## Résumé/Abstract #69

Soumis par / Submitted by: MURER, Célestine Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: Plateforme

Exploration du rôle de l'histamine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

MURER CÉLESTINE, Khouma Axelle, Michael Natalie.

Faculté de Pharmacie, Université Laval ; Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ).

**PROBLEMATIQUE** : L'histamine est un neuromodulateur important dans le cerveau et participe à la régulation de l'homéostasie énergétique. Elle réduit l'apport alimentaire via l'activation du récepteur histaminergique de type I (H1R) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH). Cependant, les populations neuronales responsables de cet effet restent mal identifiées. Des études antérieures ont montré que l'histamine induit l'expression de c-Fos, un marqueur de l'activité neuronal, dans les neurones à corticolibérine (CRH) du PVH, suggérant que les neurones CRH constituent une cible de l'histamine dans cette région. **OBJECTIF** : Nous avons cherché à caractériser l'expression du récepteur H1 (Hrh1) dans le PVH et à déterminer si les neurones CRH co-expriment ce récepteur. **MÉTHODOLOGIE** : Pour ce faire, nous avons utilisé la technique d'hybridation fluorescente in situ RNAscope sur des coupes hypothalamiques de souris mâles, afin d'étudier l'expression spatiale de Hrh1. Des sondes spécifiques ont permis de visualiser simultanément les ARN messagers de Hrh1 et de Crh, afin de détecter leur colocalisation dans le PVH. **RÉSULTATS** : Les résultats de RNAscope ont révélé une forte expression de Hrh1 dans le PVH, ainsi qu'une co-expression marquée de Hrh1 dans les neurones CRH. **CONCLUSION/PERSPECTIVES** : Ces données suggèrent que l'histamine pourrait agir sur les neurones CRH via le récepteur H1 afin de moduler leur activité et de participer à la régulation de la balance énergétique. A l'avenir, nous testerons cette hypothèse en évaluant l'importance physiologique du récepteur H1 spécifiquement exprimé par les neurones CRH dans le contrôle de la balance énergétique.

## Résumé/Abstract #70

Soumis par / Submitted by: Musiol, Dylan Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

### CREATION OF NOVEL TAU AGGREGATION MODELS FOR THE STUDY OF ALZHEIMER'S DISEASE

MUSIOL DYLAN, Ranjakasoa Vetso, Sheta Razan, OueslatiAbid  
Université Laval, CHU de Quebec Research Center, Molecular Medicine, Québec, Canada

**Aims:** Tau, produced through MAPT alternative splicing, forms six 3R/4R isoforms with distinct structural and microtubule-binding properties that may predispose them to divergent early aggregation pathways. In Alzheimer's disease, Tau becomes abnormally modified and accumulates in aggregated forms, contributing to neuronal dysfunction. The earliest steps driving this shift remain unresolved. This complexity intensifies in patients presenting co-pathology with a-synuclein. This project establishes a controlled framework to (1) define how each Tau isoform initiates aggregation and perturbs microtubules under strictly timed induction, and (2) determine how a-synuclein may modulate these earliest transitions within mixed AD/PD-related proteinopathy contexts.

**Methods:** CRY2-mCherry was fused to each Tau isoform and to a-synuclein to generate light-inducible oligomerization constructs. HEK2931, COS-7, and human iPSC-derived neurons were used.

Programmable blue-light illumination imposed precise temporal control over aggregation onset. Live-cell and confocal imaging resolved early aggregate emergence. Fractionation assays separated soluble and insoluble pools, and immunodetection monitored initial post-translational states. The system provides unified, reproducible conditions to access initiation events normally inaccessible in conventional aggregation models.

**Results:** Blue-light stimulation induced a rapid transition from a diffuse to an aggregated state across all constructs, demonstrating reliable temporal control of aggregation onset. The system enabled the detection of early aggregation events in a manner compatible with comparative isoform analysis.

When Tau and a-synuclein constructs were co-expressed, simultaneous illumination generated light-dependent aggregation of both proteins within the same cellular environment, establishing the feasibility of examining early co-aggregation phenomena under strictly controlled induction conditions.

**Conclusions:** This optogenetic platform enables temporally precise induction of early aggregation across Tau isoforms and provides a setting to investigate early interactions with a-synuclein. By offering controlled initiation of aggregation, the system establishes a foundation for mechanistic studies relevant to mixed AD/PD

## Résumé/Abstract #71

Soumis par / Submitted by: Obergasteiger, Julia Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Loss of Flcn in dopaminergic neurons is protective against alpha-synuclein toxicity and promotes lysosomal function

OBERGASTEIGER JULIA 1, Owen Ferguson 1, Anthony Bilodeau 1, Gennaro Napolitano 2,3, Andrea Ballabio 2,3,4,5,6, Thomas Durcan 7,8, Flavie Lavoie-Cardinal 1, Emmanouil Metzakopian 9, , Martin Levesque 1

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, characterized by motor and non-motor symptoms in patients. One hallmark of the disease is the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc), accompanied by Lewy bodies – proteinaceous inclusions mainly composed of alpha-synuclein (aSyn) – in surviving neurons. Mechanisms underlying the formation and clearance of these inclusions are still under intense investigation. The autophagy-lysosome pathway is dysregulated in PD and likely contributes to the defective clearance of aSyn. Current treatments are symptomatic, highlighting the urgent need to provide new therapeutic targets for further investigations. We performed a CRISPR-based, genome-wide screen to identify novel targets implicated in dopamine neuron survival. One of the hits, Flcn is implicated in the mTOR pathway and regulates lysosome biogenesis through MiT/TFE transcription factor modulation. When dopaminergic neurons are exposed to oxidative stress, Flcn knockout (KO) increases their viability in vitro. To validate the neuroprotective effect in vivo, we knocked-out Flcn in mouse dopaminergic neurons in the SNc. Four months after AAV-mediated expression of aSyn with or without Flcn KO, we assessed motor performance and brain pathology. Flcn KO ameliorates motor deficits induced by aSyn overexpression and rescues the loss of dopaminergic neurons in the midbrain and axon terminals in the striatum. Most importantly, Flcn KO also reduces the levels of phosphorylated aSyn in the midbrain. In parallel, we used iPSC-derived dopaminergic neurons, derived from PD patients carrying either the triplication of the SNCA gene or the A53T-aSyn mutation, and the respective isogenic controls. PD neurons display lysosomal and mitochondrial defects and an increase of aggregated forms of aSyn. FLCN KO decreases the levels of aggregated aSyn and increases the abundance of lysosomes. TFE3, a member of the MiT/TFE family, translocates to the nucleus and the mRNA levels of CLEAR target genes are increased when FLCN is depleted. Overall, our findings identify FLCN as a novel modulator of dopamine neuron function. Its depletion enhances degradative capacity, reduces aSyn accumulation, and protects neurons both in vitro and in vivo. Targeting FLCN may represent a promising strategy to boost lysosomal function and modify PD progression. Future work will explore transient FLCN downregulation as a therapeutic approach.

## Résumé/Abstract #72

Soumis par / Submitted by: Ouhda, Yassine Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Le rôle de la N6-méthyladénosine et son interaction avec les protéines de liaison à l'ARN dans la sclérose latérale amyotrophique

OUHDA YASSINE, flamand mathieu

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative grave qui entraîne une perte progressive des motoneurons supérieurs et inférieurs. La perte de ces neurones entraîne la dénervation des muscles volontaires, provoquant une faiblesse, une spasticité, une paralysie et finalement la mort, généralement dans les 2 à 5 ans suivant le diagnostic. La majorité des cas de SLA (90 %) sont sporadiques, et la cause sous-jacente de la maladie reste largement inconnue. Cependant, il apparaît de plus en plus clairement que le métabolisme de l'ARN est dérégulé dans la SLA et qu'il contribue de manière significative à sa pathogenèse. Des études récentes ont montré que les niveaux de modification de l'ARN N6-méthyladénosine (m6A) sont altérés dans la SLA. Cette modification joue un rôle crucial dans le contrôle de la maturation, de la stabilité et de la traduction de l'ARN messager (ARNm) dans les neurones. Nous émettons l'hypothèse que l'altération des niveaux de m6A dans la SLA provoque des changements dans l'expression des gènes synaptiques et contribue de manière importante à la neurodégénérescence. Il est intéressant de noter que ces études précédentes ont révélé que les niveaux de m6A varient en fonction du type spécifique de la maladie. Ici, nous cherchons à identifier les facteurs responsables des altérations de m6A dans la SLA et à comprendre comment ces changements contribuent à la dérégulation de l'expression génétique dans différentes formes de la maladie. Plus précisément, nous allons établir des modèles cellulaires de la SLA, caractériser les altérations de la voie du m6A et du métabolisme de l'ARN dans ces cellules, et évaluer si le ciblage du m6A peut prévenir la neurodégénérescence. Pour y parvenir, nous avons introduit plusieurs variations génétiques typiques associées à la SLA dans trois gènes clés : FUS, TDP43 et SOD1. Nous étudions actuellement comment chaque variante affecte l'expression de m6A et des protéines associées dans les cellules Neuro2A et SH-SY5Y. Nos résultats préliminaires indiquent que certaines variantes cliniques entraînent des modifications dans l'expression des composants de la voie m6A, établissant ainsi un lien supplémentaire entre la SLA et cette voie. Nous sommes actuellement en train d'établir des lignées cellulaires stables exprimant ces variantes cliniques, ce qui permettra une caractérisation plus complète de la voie m6A, afin de profiler le transcriptome m6A dans son ensemble, d'identifier les changements globaux dans l'expression des gènes et d'évaluer son potentiel thérapeutique dans les maladies neurodégénératives. Dans l'ensemble, ce projet permettra de dévoiler les rôles essentiels joués par la voie m6A dans la SLA et la faisabilité de cibler la m6A à des fins thérapeutiques.

## Résumé/Abstract #73

Soumis par / Submitted by: Paquet, Alexandre Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Caractérisation protéomique des corpora amylacea dans le cerveau post-mortem de patients SLA issus de l'aide médicale à mourir

PAQUET, ALEXANDRE (1,2); Touzel-Deschênes, Lydia (1,2); Roy, Vincent (1,2); Saikali, Stephan (4); Dupré, Nicolas (3,5); Gros-Louis, François (1,2)

Contexte: Les corpora amylacea (CA) sont des structures présentes dans le système nerveux central, généralement associées au vieillissement, mais abondantes en contexte de maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Leurs fonctions exactes et leurs mécanismes d'accumulation restent mal compris, mais ils sont connus en tant que réservoirs de déchets moléculaires issus des activités de maintenance du cerveau. La SLA est marquée par la perte progressive des motoneurones, souvent associée à des protéines altérées, telles que SOD1 et TDP-43, qui perturbent le microenvironnement. Nous avons émis l'hypothèse que les CA de cerveaux de patients SLA ont un contenu protéique distinct, qui pourrait être transporté partiellement par vésicules extracellulaires, en faisant ainsi une source de biomarqueurs accumulés.

Méthodes: Des CA ont été isolés à partir des cerveaux de 10 patients SLA issus de l'aide médicale à mourir et 3 non-SLA, puis validés par immunobuvardage de type Western. Une analyse par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) a quantifié les protéines ainsi que les modifications post-traductionnelles dans les CA. Une analyse différentielle Limma a identifié les protéines différentiellement exprimées. Des analyses bioinformatiques de caractérisation ont été menées. L'origine vésiculaire et sécrétoire des CA a été investiguée par comparaison avec des bases de données publiques.

Résultats: Les CA ont été isolés avec succès des cerveaux de patients SLA. L'analyse LC-MS/MS a révélé des profils protéiques distincts dans les CA des patients SLA. Sur 11 973 protéines quantifiées, 321 étaient différentiellement exprimées dans la cohorte SLA. Cinquante-quatre protéines phosphorylées et 18 protéines ubiquitinées présentaient des changements significatifs. De plus, les analyses de rang suggèrent un transport des protéines des CA par sécrétion extracellulaire grâce au chevauchement de leur protéome avec celui des protéines associées aux bases de données Exocarta, Vesiclepedia et aux termes ontologiques liés aux vésicules.

Conclusions: Cette étude a démontré que les CA présentent un profil protéomique spécifique et une potentielle origine paracrine, remettant en question l'idée qu'ils sont de simples artéfacts. Les CA apparaissent comme des sources concentrées de biomarqueurs mécanistiques et cellulaires, pouvant enrichir notre compréhension de la SLA, la stratification de ses mécanismes et contribuer à la découverte de thérapies ciblées.

## Résumé/Abstract #74

Soumis par / Submitted by: Paquet, Laurence Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Stratégie d'imagerie pour étudier le processus d'infection des virus adéno-associés

PAQUET, LAURENCE (1,2); Echanove, Jose (2); Sanchez, Jeanne-Avril (3); Méroné, Jaëlle (4); Barbeau, Annie (2); Dalangin, Rochelin (2), Godin, Antoine G. (2,5); Paquet, Marie-Eve (2,6)

1 Département de biochimie, microbiologie et bio-informatique, Université Laval, Canada

2 Centre de recherche CERVO, Canada

3 Département de physique, de génie physique et d'optique, Université Laval, Canada

4 Département de médecine, Université Laval, Canada

5 Département de psychiatrie et de neurosciences, Université Laval, Canada

6 Département d'anesthésiologie et de soins intensifs, Université Laval, Canada

Les virus adéno-associés (AAV) sont couramment utilisés comme vecteurs viraux puisqu'ils sont non pathogènes et permettent l'infection spécifique d'une grande variété de cellules. De plus, il est possible de modifier leur brin d'ADN et la capsid qui le contient dans le but de former des AAV recombinants (AAVr). Certains AAVr permettent le transport d'outils optogénétiques pour l'étude de mécanismes biologiques in vivo. D'autres peuvent traverser la barrière hématoencéphalique et représentent donc une avenue intéressante de thérapie génique au niveau du système nerveux central (SNC).

Bien que l'utilisation des AAV soit très répandue, leur processus infectieux est un phénomène complexe dont l'efficacité peut être grandement améliorée. Des connaissances plus approfondies sur ce mécanisme sont requises afin de contribuer au développement, à la caractérisation ainsi qu'à l'utilisation des AAVr de manière optimale.

Mon projet de doctorat porte donc sur le développement d'une stratégie de bio-imagerie pour suivre le transit des AAV à l'intérieur des cellules. Pour ce faire, des AAVr et des composantes cellulaires sont marqués afin de révéler leur localisation en microscopie à fluorescence. Le taux de succès des différentes étapes du processus d'infection sera alors quantifié et comparé pour une panoplie d'AAVr. De plus, l'infection des neurones sera étudiée en priorité étant donné le potentiel de thérapie génique que représentent les AAVr. En résumé, les résultats obtenus sont essentiels à une meilleure compréhension du processus d'infection des AAVr ainsi qu'au développement de variants plus efficaces. Cela contribuera à leur essor en tant que vecteurs viraux dans de multiples domaines d'applications.

## Résumé/Abstract #75

Soumis par / Submitted by: Leclerc, Sara-Maude Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Cortico-Accumbal and Cortico-Tegmental Activity in Motivation Under Chronic Stress

LECLERC SARA-MAUDE, Ihidoype Marina, Blanc Arabe Laila, Leboulleux Quentin, Pinel Maryse, Proulx Christophe, and Labonté Benoit

CERVO Brain Research Center

Despite being the leading cause of disability worldwide, depression remains poorly understood. Prolonged exposure to stress has been consistently reported as the main risk factor underlying anxiodepressive-like states in both human and mouse models. The medial prefrontal cortex (mPFC) is a central hub region in chronic stress responses and a cortically-driven dysregulation of subcortical circuits, such as the cortico-accumbal (mPFC-NAc) and -tegmental pathways (mPFC-VTA), has been associated with anxiodepressive-like behaviours in males and females. In addition to its emotional impact, chronic stress induces motivational dysregulations which often emerge prior to and persist beyond recovery of emotional disturbances.

The aim of this project is to assess the contribution of cortico-accumbal and -tegmental pathways in goal-directed motivation and evaluate how chronic stress interferes with this process in males and females. We first evaluated motivated behaviours using a progressive ratio reinforcement task for water rewards in water-restricted mice. Preliminary results indicate that water-restricted mice display high motivation for water rewards. Interestingly, chronic variable stress (CVS) interferes with this process, leading to a motivational deficit following 21 days of CVS. Calcium activity in NAc- and VTA-projecting mPFC neurons was recorded via fiber photometry during reward-seeking behaviours performed before, during, and after CVS. Preliminary analyses suggest that both pathways encode distinct components of goal-directed motivation which appear to be affected by CVS.

Globally, our results suggest that CVS disrupts motivation by altering the dynamics of cortico-accumbal and -tegmental circuits.

## Résumé/Abstract #76

Soumis par / Submitted by: Rayas, Uziel Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Transcranial direct current stimulation for smoking cessation in adults with tobacco use disorder: a double-blind, sham-controlled randomized clinical trial with a 1-year follow-up

Uziel Rayas, Emmanuelle Renaud, Amy Bouchard, Shiva Sedghi, Sarah-Ann Fleury, Shirley Fecteau

**BACKGROUND:** Tobacco use disorder (TUD) remains a major contributor to premature mortality. Despite the availability of numerous interventions, less than 10% of people with TUD achieve smoking abstinence for at least six months regardless of the treatment used. Previous research has suggested that transcranial direct current stimulation (tDCS) targeting the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) can decrease craving and smoking, suggesting its potential as a therapeutic modality for smoking cessation.

**OBJECTIVE:** The goal of this study was to promote tobacco smoking abstinence and reduce craving with tDCS in adults with TUD.

**METHODS:** We conducted a two-arm, randomized, double-blind, sham-controlled trial in adults with TUD who received 12 sessions of 30-minute tDCS over the DLPFC, respectively. We assessed smoking cessation and craving before and after the tDCS regimen (immediately, 1-, 3-, 6-, and 12-month after the last tDCS session). The primary outcome was prevalence abstinence shown by 30 consecutive days of self-reported non-smoking and urinary cotinine levels (<200 ng/mL), indicating non-smoking. The secondary outcome was craving levels assessed by the Questionnaire of Smoking Urges.

**PRELIMINARY RESULTS:** Prior to hypothesis testing, we tested the equivalence of tDCS groups at baseline. There were no statistical group differences (age, sex, cotinine, dependence, cigarettes smoked, onset age and duration of TUD). Preliminary results for completers showed higher rates of abstinence in the active as compared to the sham tDCS group.

**CONCLUSION:** Analyses of cotinine and craving levels are to be completed. These data may inform the development of home-based therapeutic interventions for TUD.

## Résumé/Abstract #77

Soumis par / Submitted by: Redjem, Abderraouf Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Lateral Hypothalamic Pathways Drive Locomotor Control and Recovery after Spinal Cord Injury

REDJEM ABDERRAOUF, Hardoin Baptiste, Lemieux Maxime, Bretzner Frederic  
Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval

While cortical and brainstem circuits contribute to locomotor control, the specific role of the lateral hypothalamus area (LHA) remains poorly understood. The LHA contains heterogeneous populations of glutamatergic and GABAergic neurons that project to multiple brain regions. Given the involvement of some mesencephalic reticular nuclei in locomotion, we investigated the contribution of LHA neuronal subtypes and their mesencephalic-projecting pathways to locomotor control and recovery after spinal cord injury (SCI).

Cre-dependent viral vectors were injected into transgenic mice to express a photoactivator in glutamatergic or GABAergic neurons of the rostral or caudal LHA. Using kinematic analysis with optogenetics, we found that glutamatergic neurons of the rostral LHA initiated and modulated locomotion before and after SCI. In contrast, glutamatergic neurons of the caudal LHA and GABAergic of either LHA parts showed no comparable effects. In a subset of mice, mesencephalic-projecting glutamatergic neurons of the caudal LHA were more effective in initiating and modulating locomotion than those from the rostral LHA, both before and after SCI. These effects were absent for mesencephalic-projecting GABAergic neurons. Inhibition of mesencephalic glutamatergic neurons abolished glutamatergic LHA-driven locomotion before and after SCI.

In summary, our findings identify selective glutamatergic LHA pathways as contributors to locomotor control and potential targets to promote motor recovery after SCI.

## Résumé/Abstract #78

Soumis par / Submitted by: Ricard, Alexandra Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Visualizing  $\alpha$ -Synuclein–Lysosome Dynamics in Parkinson’s Disease Using Expansion Microscopy

RICARD, ALEXANDRA, ; Teixeira, Maxime ; Oueslati, Abid  
Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

La maladie de Parkinson (MP) touche plus de 10 millions de personnes et se caractérise par la perte de neurones dopaminergiques et l’accumulation d’agrégats d’alpha-synucléine ( $\alpha$ -syn) formant les corps de Lewy. Ces accumulations perturbent le fonctionnement des lysosomes, organites essentiels à la dégradation des protéines. Toutefois, la nature exacte des interactions  $\alpha$ -syn-lysosomes, qui est essentiel à l’identification des événements précoces de la pathologie, reste mal comprise, en partie à cause des limites des approches d’imagerie classiques. Notre projet vise à surmonter ces obstacles grâce à la combinaison d’un modèle optogénétique innovant (LIPA- $\alpha$ -Syn) et la microscopie à expansion (ExM). Le modèle LIPA- $\alpha$ -Syn, développé dans notre laboratoire, permet une induction spatio-temporelle contrôlée et réversible de l’agrégation de l’ $\alpha$ -syn grâce à l’oligomérisation du domaine Cry2olig sous stimulation lumineuse. Cette stratégie offre un cadre expérimental unique pour étudier de manière dynamique les événements précoces associés à l’agrégation de l’ $\alpha$ -syn. Pour analyser les interactions avec les lysosomes, nous avons optimisé un protocole d’ExM [4x] sur des cellules COS-7 et des neurones. Le facteur d’expansion de 4.5x obtenu a été validée par des mesures morphométriques. Enfin, les images post-ExM ont été acquises par confocal et reconstruites en 3D, permettant une visualisation détaillée des interfaces  $\alpha$ -syn/lysosomes.

L’ExM a considérablement amélioré la résolution des images confocales, permettant d’observer des détails difficilement visibles en conditions classiques. Dans les cellules COS-7, les agrégats d’ $\alpha$ -syn apparaissent soit à la périphérie des lysosomes (contacts membranaires), soit à l’intérieur de leur lumen (internalisation), indiquant deux modes distincts d’interaction. Après expansion, la morphologie des lysosomes est mieux définie et la distribution de l’ $\alpha$ -syn est plus précisément localisée, révélant des interfaces nettes. Dans les neurones, des résultats similaires ont été obtenus avec les marqueurs pS129 ( $\alpha$ -syn pathologique), LAMP2 (lysosomes) et MAP2, montrant à la fois internalisation et contact membranaire. Ces observations soutiennent l’idée que la dysfonction lysosomale est un événement précoce dans la pathogenèse de la MP.

## Résumé/Abstract #79

Soumis par / Submitted by: Riviere, Margaux Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Peripheral origin and functional plasticity of PDGFRb+ cells in post-stroke neurovascular remodeling

RIVIERE MARGAUX, Anne-Sophie Allain, Romain Menet, Ayman ElAli

## Résumé/Abstract #80

Soumis par / Submitted by: Roberge, Joëlle Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Mapping the local interactome of m6A reader proteins

ROBERGE JOËLLE  
Flamand Mathieu  
CRCHU de Québec-UL

N6-methyladenosine (m6A) is an abundant RNA modification that participates in many physiological and pathological processes, notably in the brain, where it contributes to neurodevelopment and memory formation. While placed on mRNA, m6A interacts with specialized RNA binding proteins called m6A “readers” that impact mRNA processing, stability, translation and localization. These readers include the YTHDF1 (DF1), DF2 and DF3, which were shown to have distinct yet sometimes overlapping functions in cancer cells. Yet, in neurons, they seem to have unique functions in regulating synapse morphology, RNA localization, and neural progenitor cell differentiation. However, the mechanism by which they regulate their targets remains largely unknown. We hypothesize that in neurons, each YTHDF protein can recruit distinct effector proteins to regulate different aspects of RNA metabolism. Here, we sought to characterize the protein-protein interaction (PPI) networks of YTHDF proteins in the soma and neurites of neurons in vitro and to identify the mechanisms by which they contribute to synaptic plasticity. To do this, we are using TurboID and UltraID proximity labelling methods to map the interactome of each YTHDF protein in neurons cultured in transwells. This unique approach allows us to distinguish PPIs occurring in different cellular compartments and identify local regulatory networks. Our preliminary results indicate that, in neurons, YTHDF proteins have distinct and overlapping interaction modules that may explain their regulatory impact on their targets. This project will establish a scalable experimental system to identify compartment-specific interactions in neurons. In the future, we will explore the impact of neuronal stimulation on local regulatory networks, further improving our understanding of the basal function of m6A readers and their local roles in RNA decay, transport and translation, which are essential for synaptic plasticity.

## Résumé/Abstract #81

Soumis par / Submitted by: Ross, Sarah-Kim Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

### METABOLIC SYNDROME AND CEREBRAL ARTERY MORPHOLOGY : A TOF-MRA APPROACH

ROSS, SARAH-KIM<sup>2,3</sup>, Daoust, Justine,<sup>2,3</sup>, Lachance, Amélie,<sup>2,3</sup>, Legault, Marianne <sup>1,2,3</sup>, Pelletier, Mélissa<sup>1</sup>, Morin, Marie-Philippe<sup>1</sup>, Whittingstall, Kevin<sup>6</sup>, Michael, Natalie Jane,<sup>4</sup>, Caron, Alexandre<sup>4</sup>, Michaud, Andréanne<sup>1,2,3</sup>

**BACKGROUND:** Metabolic syndrome, a cluster of conditions including abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension, is associated with an increased risk of neurodegenerative diseases later in life. These cardiometabolic alterations may impair brain function and structure, potentially through disrupted cerebral cerebrovascular circulation. A recently developed deep learning pipeline, eICAB, enables automated segmentation, labeling and quantification of Circle of Willis arteries from time-of-flight magnetic resonance angiography (TOF-MRA) images. This tool offers a unique opportunity to study the impact of metabolic syndrome on cerebral vasculature, as it is the first study to explore the subject. **AIM :** The aim of the study is to characterize cerebral artery volume and lumen diameters in individuals with metabolic syndrome and to examine their associations with cardiometabolic variables. **METHODS :** 18 participants (13 women, 5 men) with metabolic syndrome were recruited and underwent a magnetic resonance imaging scan (3T Philips Ingenia), including TOF-MRA images. Prior to imaging, fasting blood samples were collected to measure metabolic markers. The mean diameter and volume of the Circle of Willis were quantified using the eICAB pipeline. Spearman's correlations were used to assess the associations between vascular metrics and metabolic variables. **RESULTS :** Participants had a mean age of  $53.6 \pm 13.8$  years, BMI of  $35.3 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>, waist circumference of  $111 \pm 11$  cm, blood pressure of  $148/83 \pm 10/10$  mm Hg, fasting blood sugar of  $5.7 \pm 0.7$  mmol/L, triglycerides of  $2.15 \pm 0.48$  mmol/ and HDL-cholesterol of  $1.22 \pm 0.27$  mmol/L. Mean cerebral artery diameter was negatively associated with anthropometric measures (BMI ( $r = -0.63$   $p = 0.01$ ) and waist circumference ( $r = -0.55$   $p = 0.02$ )). Mean cerebral artery volume was negatively associated with BMI ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.046$ ). Furthermore, mean cerebral artery diameter was inversely associated with triglyceride levels ( $r = -0.59$ ,  $p = 0.01$ ), HOMA-IR ( $r = -0.58$   $p = 0.02$ ) and C-reactive protein ( $r = -0.55$   $p = 0.02$ ). Total arterial volume was positively associated with HDL-cholesterol ( $r = 0.62$   $p = 0.01$ ) and negatively with HOMA-IR ( $r = -0.61$   $p = 0.01$ ). **CONCLUSION :** These findings suggest that metabolic alterations in individuals with metabolic syndrome are linked to changes in cerebral arteries, notably reduced diameter and volume. Future analyses will focus on artery-specific metrics and explore associations with cognitive performance.

## Résumé/Abstract #82

Soumis par / Submitted by: Roy, Marc-Antoine Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Effets d'un bloc du ganglion stellaire unilatéral et de l'hypoxie sur la sensibilité directionnelle

ROY MARC-ANTOINE, Institut Universitaire de Cardiologie et de pneumologie de Québec

Osei-Boateng Christabel, Université de Guelph, Ontario

McCrone Jenna, Université de Guelph, Ontario

Miners Natalie, Université de Guelph, Ontario

Thiessen Johan, Université de Guelph, Ontario

Gasho Christopher J., Loma Linda University School of Medicine, Californie

Tymko Michael M., Université de Guelph, Ontario

Patrice Brassard, Institut Universitaire de Cardiologie et de pneumologie de Québec

**Introduction:** La sensibilité directionnelle désigne la régulation distincte du débit sanguin cérébral selon la direction du changement de la pression artérielle moyenne (PAM). Cependant, les mécanismes responsables de ce phénomène demeurent encore incompris. Les artères cérébrales reçoivent une innervation sympathique via le ganglion stellaire. Le bloc du ganglion stellaire (BGS) permet par injection local d'un anesthésique d'inhiber unilatéralement l'activité de ce ganglion. À l'inverse, certaines conditions environnementales extrêmes comme l'hypoxie augmentent l'activité nerveuse sympathique. Le but de cette étude est donc d'évaluer l'influence du BGS et de l'hypoxie sur la sensibilité directionnelle.

**Méthodes:** Sept participants (1 femme) en santé (âge:  $32 \pm 7$  années) ont séjourné à l'université de Guelph en Ontario (334 m; normoxie) puis deux semaines à haute altitude au laboratoire Barcroft en Californie (3800 m; hypoxie). Après un BGS unilatéral droit par lidocaïne, tous ont effectué deux protocoles de répétitions de squats de 5 minutes (0,05 Hz et 0,10 Hz). La vitesse du sang des artères cérébrales moyennes (vACM) droite (BGS) et gauche (CTRL) a été mesurée par Doppler transcrânien. Le taux (T) de changement de la vACM a été comparé aux changements induits de PAM pour calculer un ratio ( $\Delta vACMT/\Delta PAMT$ ). Ce ratio a été calculé pour chaque transition de squat : augmentation (AUG; position debout à squats) et diminution de PAM (DIM; position de squats à debout).

**Résultats:** En haute altitude, la saturation en oxygène moyenne était de  $87 \pm 5$  %. Lors des répétitions de squats à 0,05 Hz, aucun effet de la direction ou du BGS n'a été noté ( $p > 0.156$ ). En normoxie, le ratio  $\Delta vACMT/\Delta PAMT$  obtenu à 0,10 Hz était plus faible en AUG qu'en DIM (BGS :  $0,76 \pm 0,14$  vs  $0,91 \pm 0,12$  cm/s/mm Hg,  $p = 0.002$ ) (CTRL :  $0,73 \pm 0,10$  vs  $0,88 \pm 0,17$  cm/s/mm Hg,  $p = 0.002$ ), sans effet du bloc ( $p = 0.437$ ). En hypoxie, les ratios obtenus à 0,10 Hz devenaient comparables entre AUG et DIM ( $p = 0.952$ ).

**Conclusion:** Les résultats suggèrent qu'un retrait du contrôle sympathique vasculaire cérébral localisé n'influence pas la sensibilité directionnelle. En revanche, la condition d'hypoxie, associée à une augmentation de l'activité sympathique, vient abolir celle-ci.

## Résumé/Abstract #83

Soumis par / Submitted by: Sadretdinova, Renata Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Lateral hypothalamus promotes behavioural activation through disinhibition of serotonin neurons

SADRETDINOVA RENATA 1,2, Marroquin Rivera Arturo 1,2, Benmammam Zakaria 1, Pinel Maryse 1,2, Zhao Chenqi 1, Labonté Benoit 1,2, and Proulx Christophe D. 1,2

1 CERVO Brain Research Center, Université Laval

2 NeuroQuébec Thematic Research Center

Behavioural activation involves coordination between hypothalamic and brainstem systems that regulate movement and internal state, but the circuit logic underlying this interaction remains poorly defined. The dorsal raphe nucleus (DRN), a major serotonergic hub, integrates diverse inputs to influence behavioural inhibition and activation, yet how hypothalamic signals shape its activity is unclear. Here, we identify a disinhibitory pathway through which the lateral hypothalamus (LHA) promotes behavioural activation via DRN. Using intersectional viral tracing, electrophysiology, and single-nucleus RNA sequencing, we show that LHA inputs preferentially target GABAergic DRN neurons that locally inhibit 5-HT neurons. Silencing these DRN neurons innervated by LHA increased locomotor and repetitive behaviours, decreased local inhibition, and enhanced cFos activity in serotonergic neurons, consistent with circuit-level disinhibition. Molecular profiling revealed distinct transmitter identities and transcriptional signatures of LHA-targeted versus LHA-projecting DRN populations. Together, these findings delineate a hypothalamic–raphe circuit that transforms hypothalamic drive into serotonergic activation, revealing a mechanism by which the lateral hypothalamus promotes behavioral activation through local inhibitory control.

## Résumé/Abstract #84

Soumis par / Submitted by: Safdari, Vahid Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Characterization of GPR160 as a novel putative immune biomarker of Multiple Sclerosis progression

SAFDARI VAHID 1, leclercq mickael 1, fudge neva 2, baillargeon joanie 1, droit arnaud 1, moore craig s 2,4., rangachari manu 1,3

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune neuroinflammatory disease in which the immune system attacks components of the myelin sheath, including the brain and spinal cord. While currently available treatments can manage the relapse-remitting type of MS (RRMS), between 30-60% of RRMS-affected individuals will ultimately develop a secondary progressive form of MS (SPMS) that is largely refractory to current drugs. Emerging evidence implicates immune cell dysregulation in progressive forms of MS, and a key gap in the field is the paucity of readily identifiable biomarkers that correlate with MS progression. Therefore, we hypothesized that studying alterations in the immune response in MS at different stages of the disease would reveal cell-specific targetable molecules as a potential biomarker in progressive disease.

**Methods:** We obtained Affymetrix gene chip data from whole blood of 82 MS (18 RRMS, 64 SPMS) age-matched people and 29 healthy controls (HC). We then designed a Bayesian machine-learning model that used gene expression data, as well as key patient characteristics (sex, race, MS stage), to classify individuals with MS according to Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. Putative gene expression biomarkers were independently validated using Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) in Newfoundland (18 MS, 18 HC) using qPCR. For murine analyses, we induced Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by immunizing C57BL/6J mice with the encephalitogenic peptide MOG [35–55], followed by injection of pertussis toxin (PTX). In addition, passive and adoptive transfer models were employed to further assess disease development and immune cell function. Flow cytometric analyses were conducted on in vitro and ex vivo isolated immune cells.

**Results:**

Across two independent human cohorts, GPR160 expression was significantly higher in MS patients than in HCs and positively correlated with EDSS scores. In mice, GPR160 was more highly expressed in CNS-infiltrating immune cells than in splenic cells, particularly in CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T, B, and CD45 cells. In vitro, Th1 cells showed greater GPR160 expression than Th17 cells. GPR160 knockout (KO) mice exhibited increased EAE severity and elevated production of pro-inflammatory cytokines (IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-17) in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. Macrophage activation in the CNS was also enhanced in KO mice. Conversely, GPR160-overexpressing Th1 cells reduced disease severity in adoptive transfer experiments.

**Conclusion:**

GPR160 expression correlates with MS severity in both human and mouse models. It acts as a context-dependent immunoregulatory molecule across different cell types, tissues, and inflammation levels, highlighting its potential as a biomarker and therapeutic target in MS.

## Résumé/Abstract #85

Soumis par / Submitted by: Salvador de Farias, Ana Caroline Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Role of neurosteroids in brain function: implications in behavior and opioid use disorder (OUD).

SALVADOR DE FARIAS, ANA CAROLINE; Bossé, Gabriel; Centre de Recherche CERVO.

Over 2.5 million people in North America misuse opioids, leading to more than 79,000 deaths annually. The rise in opioid use disorder (OUD) impacts families and creates substantial economic costs. Treatment remains a challenge, as available therapies involve low-acting opioid substitutes or rehabilitation, both of which have high relapse rates. In this context, novel approaches are needed to accelerate drug discovery. One promising candidate is the zebrafish, which possesses a sophisticated neural circuitry and reward systems and shares 70% of its genes with humans. Its ease of genetic manipulation and ability for targeted drug treatments make zebrafish a valuable model for studying complex behaviors. Thanks to the large-scale potential of zebrafish research, we previously discovered that finasteride (FIN), a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor used for hair loss and prostate cancer, [GB1.1] affects neurosteroid (NS) metabolism and can reduce opioid intake by over 50% in both zebrafish and rats. FIN treatment alters the production and levels of NS, which are endogenous neuronal hormones involved in reward, emotion, and motivation, key behaviours linked to drug abuse. Our preliminary data suggests a clear correlation between reduced opioid self-administration and increased NS precursors, proposing that NS are crucial in the brain circuits involved in OUD. We hypothesize that NS alter specific brain circuits involved in addiction, and that the build-up of specific precursors, such as DHEA and pregnanolone mediates FIN's effect. Our aim is to understand how NS impact brain function and contributes to addictive behaviours. We employ a multidisciplinary approach with zebrafish larvae and adults, combining behavioral phenotyping, pharmacology, and brain imaging. This helps us explore the molecular targets of NS and discover common pathways involving neuronal circuits associated with drug abuse. Our preliminary data, obtained through a dose-exposure study aimed at identifying the most promising pharmacological profile, show that specific NS decrease opioid intake without affecting behaviour, whereas other specific NS, such as allopregnanolone and Tetrahydrodeoxycorticosterone, influence not only intake but also social and baseline behaviours. These results highlight that all NS can reduce opioid intake, emphasizing the important role of NS in opioid abuse. Investigating the molecular pathways they target is crucial for assessing their potential as treatments for OUD.

## Résumé/Abstract #86

Soumis par / Submitted by: Saxon, William Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Characterizing Myocyte enhancer factor 2 (Mef2) transcription factors in healthy adult

SAXON, WILLIAM, Iyanne Bégin, Nesrine Belhamiti, Stéphanie Fiola, Félix Distéfano-Gagné, Flavie Lavoie-Cardinal, David Gosselin

**Background:** Microglia are the brain's resident immune cells and play essential roles in neural development, synaptic pruning, tissue repair, and homeostatic maintenance. Their identity and functional state are governed by tightly controlled transcriptional programs that integrate environmental and regional cues. Dysregulation of these programs contributes to neurological and neuropsychiatric disorders, yet the transcription factors required to maintain microglial homeostasis in the adult brain remain incompletely defined. Members of the Myocyte Enhancer Factor 2 family (Mef2a, Mef2c, Mef2d) have emerged as candidate regulators, as their DNA-binding motifs are highly enriched in regions of open chromatin in microglia under basal conditions.

**Methods:** To assess whether Mef2 is required for microglial identity and function, we generated a tamoxifen-inducible, microglia-specific triple knockout. Recombination was induced at postnatal days 36–39, and animals were analyzed eight weeks later. Behavioral assays evaluated motor coordination (rotarod). Microglia were isolated by FACS and profiled using RNA sequencing and ATAC sequencing. Histological analyses assessed microglial morphology, density, and spatial organization using IBA1 immunostaining, along with astrocytic (GFAP) and endothelial (CD31) markers across multiple brain regions, with a particular focus on the striatum.

**Results:** MG-Mef2KO mice displayed deficits in motor coordination. Transcriptomic analysis revealed extensive reprogramming, with over 2,500 differentially expressed genes enriched for pathways related to immune activation and cellular motility. ATAC-seq analysis demonstrated a genome-wide reprogramming. At the cellular level, striatal microglia exhibited increased density and reduced branching complexity, indicative of a reactive-like phenotype. Concomitantly, the striatal microenvironment showed elevated astrocytic density and changes in endothelial markers, suggesting broader local perturbations.

**Conclusion:** These findings identify Mef2 transcription factors as key regulators of microglial chromatin accessibility and transcriptional programs that sustain homeostasis. Loss of Mef2 induces persistent molecular and morphological reprogramming, most prominently in the striatum, and is associated with motor dysfunction. Ongoing analyses aim to link these microglial alterations to neuronal activity using immediate-early gene mapping.

## Résumé/Abstract #87

Soumis par / Submitted by: Sedghi, Shiva Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Preliminary results of a systematic review and mega-analysis of resting-state functional connectivity changes following tDCS over the frontal cortex in healthy adults

SEDGHI, SHIVA; Bouchard AE; Fleury SA; Rayas-Hernandez U; Huot LP; Anne Barr R; Seo HG; Kim E; Plow E; Meinzer M; Binkofski FC; Tong R; Floël A; Pascual-Leone A; Abellaneda Perez KA; Bartres-Faz D; Baeken C; Keeser D; Fecteau, S.

Centre de recherche CERVO, Université LAVAL

**Objective:** Transcranial direct current stimulation (tDCS) is widely used to modulate cognition and behavior, yet its brain-level mechanisms remain insufficiently characterized, complicating interpretation of mixed behavioral effects. Resting-state functional connectivity (rsFC) provides a principled way to probe these effects because correlated spontaneous fMRI fluctuations at rest can reflect the intrinsic organization of large-scale networks. Establishing whether and how tDCS over the frontal cortex alters rsFC is important for interpreting heterogeneous behavioral findings and for improving targeting and outcome selection in future research. We aim to synthesize the current evidence on sham-controlled effects of tDCS applied over the frontal cortex on rsFC in healthy adults.

**Methods:** We are conducting a mega-analysis using individual-participant data (IPD) from resting-state fMRI studies (PROSPERO: CRD420251079325) following PICOS/PRISMA criteria (inclusion criteria: healthy adults  $\geq 18$  years, tDCS over the frontal cortex with neuromodulation intent, a sham condition, original rs-fMRI data, and peer-reviewed publication in English). We systematically searched PubMed, Europe PMC, Cochrane, EMBASE, Web of Science, and PsycINFO for studies published up to October 2025 using keywords related to tDCS, frontal cortex, rsFC-fMRI, and healthy adults. The primary outcome tests seed-to-voxel rsFC changes from regions under electrode sites; secondary outcomes examine graph-theoretical network metrics; exploratory analyses will assess stimulation and demographic variables as covariates.

**Results:** The search yielded 521 records; 21 articles met inclusion criteria, and authors of 14 articles agreed to share their data. A preliminary Seed-based d Mapping (SDM) analysis based on published coordinates showed altered connectivity between a right frontal seed and bilateral superior parietal regions. Primary, secondary, and exploratory outcomes will be tested using IPD.

**Conclusions:** By combining evidence synthesis with an IPD mega-analysis, this project aims to clarify how tDCS over the frontal cortex influences rsFC in healthy adults, refine mechanistic hypotheses and targeting strategies, and support the design and interpretation of future sham-controlled trials.

## Résumé/Abstract #88

Soumis par / Submitted by: Soleimani Dehnavi, Shahrzad Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Impact of acute mild and severe normobaric poikilocapnic hypoxia on dynamic cerebral autoregulation and its directional sensitivity in young healthy volunteers

SOLEIMANI DEHNAVI SHAHRZAD 1,2. Marc Antoine Roy, 1,2. Mahmoudreza Taghizadeh 1,2. François Billaut 1,2. Patrice Brassard 1,2.

1: Department of Kinesiology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada.

2: Research center of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, QC, Canada.

Dynamic cerebral autoregulation (dCA) stabilizes cerebral blood flow (CBF) during rapid mean arterial pressure (MAP) changes and exhibits directional sensitivity, referring to the reduced changes in CBF in response to transient increases compared with decreases in MAP. Hypoxia may impair this regulatory capacity and promote CBF instability. Yet, whether the severity of normobaric poikilocapnic hypoxia differentially influences dCA and its hysteresis-like pattern remains unclear. The aim of this study was to examine the impact of acute mild [fraction of inspired oxygen ( $FiO_2=0.16$ )], and severe ( $FiO_2=0.10$ ) normobaric poikilocapnic hypoxia, compared to normoxia ( $FiO_2=0.21$ ), on dCA and its directional sensitivity. Twenty healthy participants (10 males, 10 females; age:  $28\pm 5$  years; height:  $170\pm 10$  cm; body mass:  $71\pm 14$  kg) were recruited. Both MAP and middle cerebral artery mean blood velocity (MCAv) were continuously recorded during 6-minute oscillatory lower body negative pressure (OLBNP; 0 to -90 Torr) trials randomly completed at 0.05 Hz and 0.10 Hz under normoxia and both hypoxia levels. dCA and its hysteresis-like pattern were quantified using transfer function analysis (TFA metrics: MCA and MAP power, coherence, gain, normalized gain and phase) and directional sensitivity analysis for each transition, we calculated relative MCAv and MAP changes with respect to the transition time intervals of both variables indexing time adjusted ratios when MAP increases ( $\%MCAvT/\%MAPTINCREASE$ ) and decreases ( $\%MCAvT/\%MAPTDECREASE$ ). Acute exposure to severe hypoxia increased MAP ( $p=0.042$ ) and MCAv ( $p=0.013$ ) power and decreased TFA phase ( $p=0.026$ ) only at 0.05 Hz OLBNP compared to normoxia, suggesting impaired dCA. However, mild hypoxia did not influence dCA at 0.05 or 0.10 Hz OLBNP. Regardless of hypoxia severity,  $\%MCAvT/\%MAPTINCREASE$  was lower than  $\%MCAvT/\%MAPTDECREASE$  at both 0.05 Hz ( $p=0.007$ ) and 0.10 Hz ( $p=0.008$ ) OLBNP. These results suggest that acute severe, but not mild normobaric poikilocapnic hypoxia, impairs dCA in the very low frequency range of MAP oscillations, reflecting a reduced buffering capacity of the cerebral circulation. Nonetheless, the hysteresis-like pattern in dCA observed in normoxia is not influenced by mild or severe normobaric poikilocapnic hypoxia, suggesting dCA and its directional sensitivity might be controlled by different autoregulatory mechanisms under this stress.

## Résumé/Abstract #89

Soumis par / Submitted by: Soucy, Christina Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Virtual Reality for Inpatient Psychiatric Care: A Systematic Review of Uses and Effects

SOUCY, CHRISTINA., Hazel, L., Fontaine-Dussault, Z., Dupont, L., Jeffrey, C., Bernard-Gilbert, C., Fontaine, F., Wang, C. J., Wang, M., Lepage, M., & Thibaudeau, E. Centre de recherche CERVO

The use of virtual reality (VR) to support mental health care has grown in the past decades, yet its use, safety and effects involving inpatient care remain under reviewed. This systematic review, conducted according to PRISMA guidelines, synthesized evidence on VR interventions delivered in psychiatric inpatient settings, examining application types, feasibility, safety, acceptability, and outcomes. Fifty-three (53) studies met the inclusion criteria. Five categories of VR applications were identified : 1) relaxation and mindfulness, 2) social skills training, 3) cognitive behavioral and exposure therapy, 4) cognitive training, and 5) assessment. Participants included individuals on the schizophrenia spectrum, and with mood, eating, and substance use disorders, demonstrating VR's applicability across diverse clinical populations. Overall, interventions were feasible, safe, and well accepted, with good engagement from both participants and healthcare professionals. Mild, transient cybersickness was the most common negative outcomes. VR interventions were associated with reductions in clinical symptoms and improvements in social functioning, cognitive skills, and physiological outcomes. Key limitations across studies included small, heterogeneous samples, short-term follow-up periods, and limited ecological validity for social interactions in addiction contexts. Despite these challenges, VR shows a strong potential to deliver immersive, controlled, and engaging interventions tailored to clinical needs and resource constraints. VR thus offers a measurable tool for inpatient psychiatric care, supporting recovery-oriented and transdiagnostic interventions. Future research should further explore efficacy, long-term outcomes and cost-effectiveness of VR for inpatient psychiatric care.

## Résumé/Abstract #90

Soumis par / Submitted by: Taghizadeh, Mahmoudreza Affiliation: CRIUCPQ-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Moderate hyperthermia impairs dynamic cerebral autoregulation but not its directional sensitivity

TAGHIZADEH, MAHMOUDREZA (Université Laval and research center of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec)

Roy, Marc-Antoine (Université Laval and research center of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec)

Soleimani Dehnavi, Shahrzad (Université Laval and research center of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec)

Gagnon, Daniel (Université de Montréal and Montreal Heart Institute)

Brassard, Patrice (Université Laval and research center of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec)

Dynamic cerebral autoregulation (dCA) maintains cerebral blood flow (CBF) relatively constant during rapid fluctuations in mean arterial pressure (MAP). This autoregulation exhibits directional sensitivity, characterized by greater buffering capacity of CBF changes when MAP increases than MAP decreases. Whole-body hyperthermia may alter autoregulatory function through physiological adjustments that elevate cerebrovascular resistance and reduce CBF. We hypothesized that moderate hyperthermia (+1°C core temperature) improves dCA without affecting its directional sensitivity. Twenty healthy young adults (9 males) underwent oscillatory lower body negative pressure (OLBNP, 0 to -90 Torr) at 0.05 Hz and 0.10 Hz under normothermic and hyperthermic conditions. Middle cerebral artery mean blood velocity (MCAvmean) and MAP were continuously recorded. A multi-metric approach was applied to quantify dCA using transfer function analysis (TFA) and directional sensitivity analysis [time-adjusted changes in MCAvmean per alterations to MAP in absolute ( $\Delta\text{MCAvmeanT}/\Delta\text{MAPT}$ ) and relative ( $\%\text{MCAvmeanT}/\%\text{MAPT}$ ) terms]. Hyperthermia increased TFA coherence and reduced TFA phase at both frequencies, while TFA gain and normalized gain were elevated at 0.10 Hz OLBNP (all  $P < 0.05$ ), indicating impaired dCA. Directional sensitivity, defined by higher  $\Delta\text{MCAvmeanT}/\Delta\text{MAPT}$  during MAP decreases than increases, was observed only at 0.10 Hz ( $P < 0.0001$ ), whereas  $\%\text{MCAvmeanT}/\%\text{MAPT}$  revealed this pattern at both frequencies (all  $P < 0.05$ ). These novel findings demonstrate that moderate poikilocapnic hyperthermia attenuates the dynamic buffering capacity of the cerebrovasculature, particularly at higher frequency, while preserving the inherent directional sensitivity of the cerebral pressure-flow relationship. These findings suggest that distinct regulatory mechanisms may underlie the dynamic and directional components of cerebral autoregulation.

## Résumé/Abstract #91

Soumis par / Submitted by: Tamboli, Suhel Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Experience-Dependent Specialization of VIP Interneurons and CA1 Circuit Dynamics during Contextual Memory

TAMBOLI SUHEL, Topolnik Dimitry, Singh Sanjay, Radhakrishnan Risna, Topolnik Lisa

Neuroscience Axis, CRCHUQ-CHUL, Quebec City, PQ, Canada

Department of Biochemistry, Microbiology, and Bioinformatics, Université Laval, Quebec City, PQ, Canada

Associating complex contexts with salient outcomes requires the hippocampus to integrate multisensory inputs and engage excitatory-inhibitory circuits to support memory encoding and recall. In CA1 hippocampus, such learning emerges from interactions between excitatory neurons and inhibitory microcircuits, yet the contribution of disinhibitory circuit motifs remains poorly defined. Vasoactive intestinal polypeptide-expressing interneurons (VIP-INs) are predominantly disinhibitory neurons that regulate local inhibition and hippocampal network flexibility during goal-directed spatial learning and novelty detection, but their role in contextual memory is unclear.

Here, we examined CA1 VIP-IN activity in freely moving mice during contextual fear conditioning and recall using population and single-cell calcium imaging. During conditioning, VIP-INs were recruited by aversive cues, with responses progressively increasing across trials. Single-cell analyses revealed diverse shock-evoked responses, characterized by the gradual recruitment of a majority of VIP-INs. During recall, VIP-INs showed heterogeneous engagement, with multiple functional subpopulations displaying distinct response profiles. In parallel recordings, CA1 pyramidal neuron activity closely tracked VIP-IN dynamics, whereas somatostatin interneurons exhibited weak and delayed recruitment.

Together, these findings demonstrate that salient experience drives experience-dependent specialization of VIP interneurons, enabling dynamic disinhibitory control of CA1 circuits during the formation and recall of contextual associations.

## Résumé/Abstract #92

Soumis par / Submitted by: Thériault, Kamyllé Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Assessing Sex-Specific Nanoscopic Synaptic Changes in Response to Chronic Stress

THÉRIAULT KAMYLLÉ [1,2], Leboulleux Quentin [1], D'Angelo Marco [1], Zhao Chenqi [1], Hayjoub Mohammed-Rayane [1], Bilodeau Anthony [1,2], Lavoie-Cardinal Flavie [1,2,3], Labonté Benoit [1,2,3]

[1] Centre de recherche CERVO

[2] Institut intelligence et données (IID)

[3] Département de psychiatrie et de neurosciences de l'Université Laval

Previous studies show that the cortico-accumbal and tegmental circuits, critical for regulating the emotional response to stress, exhibit a sex-specific shift toward increased excitation in the E/I ratio under chronic stress. Under similar conditions, evidence also suggests morphological and functional changes in SST and PV interneurons, key regulators of the E/I balance. To explore the potential link between these E/I shifts and the reported interneuron alterations, we studied the morphological properties of synapses the aforementioned pathways following chronic stress.

Experiments were done on PV-cre and SST-flp male and female mice. The cortico-accumbal and tegmental pathways were labeled with mCherry via a trans-sectional viral approach, while SST or PV neurons were tagged with GFP using conditional viral expression. Mice underwent 21 days of chronic variable stress. STED microscopy with adaptive optics was used to characterize the morphology of synaptic protein nanodomains. To analyze structural synaptic features, we developed multidimensional machine learning techniques. We've established unsupervised clustering as a first step to highlight patterns in synaptic dysregulation.

As a next step, using an autoencoder, we seek to integrate both electrophysiological and STED imaging data in a shared latent space to capture the diverse synaptic features that could be associated with changes in synaptic plasticity in the context of chronic stress at the cortico-accumbal and tegmental pathways.

## Résumé/Abstract #93

Soumis par / Submitted by: TRUONG, Anh Kiet Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Automated Cell Counting in Dense Neuronal Layers: Ilastik Machine Learning vs. ImageJ Thresholding

Anh-Kiet Truong, Dimitry Topolnik, Lisa Topolnik

Accurate quantification of neurons in the densely packed brain regions remains a major challenge in neuroscience. This difficulty is compounded when identifying behaviorally activated neurons using markers such as c-Fos, whose expression levels vary considerably across cells. Conventional automated methods like intensity thresholding in ImageJ are widely used for cell counting but often fail in such contexts, leading to undercounting or false positives, particularly in tightly clustered regions or when labeling is faint or inconsistent. In this study, we present and evaluate a machine learning-based approach using Ilastik for automated detection and counting of CA1 pyramidal neurons and c-Fos-positive active cells in mouse brain sections following a contextual fear conditioning paradigm. Immunohistochemistry was used to label total neurons with NeuN and activated neurons with c-Fos. We trained Ilastik classifiers using representative images and multi-scale image features to distinguish cell bodies from background. We optimized the pipeline for both dense NeuN labeling and variable c-Fos expression, and validated performance against manual counts. Compared to ImageJ's threshold-based method, Ilastik achieved substantially improved accuracy, particularly in resolving adjacent neurons and detecting weakly stained but biologically relevant c-Fos-positive cells. Ilastik's output closely matched manual counts, with high consistency and minimal deviation across multiple images. The trained models processed large image sets rapidly, enabling high-throughput analysis with minimal user intervention. Our results demonstrate that Ilastik offers a robust, efficient, and reproducible alternative to conventional cell counting methods, especially for challenging high-density regions and activity-dependent markers. This approach enhances the reliability of neuronal quantification and functional mapping in behavioral neuroscience studies.

## Résumé/Abstract #94

Soumis par / Submitted by: Valentin, Josue Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Altération de la signalisation cérébrale du FGF21 dans la maladie d'Alzheimer

VALENTIN-ESCALERA, JOSUE (1,2), vu, tra-my (1,2), linhares, sabrine (1,2), leclerc, manon (1,2), tournissac, marine (1,2), pillet, paul (1,2), tremblay cyntia (1), andersen, brigitte (3), bennett, david (4), calon, frédéric (1,2).

1 Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Qc, Canada.

2 Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHU-Q (Pavillon CHUL), Québec, Qc, Canada.

3 Department of Diabetes NBEs and Obesity Biology, Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Copenhagen, Denmark.

4 Rush Alzheimer Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago IL, USA.

**PROBLÉMATIQUE.** La maladie d'Alzheimer (MA) constitue la forme la plus répandue des troubles neurocognitifs majeurs au monde. Elle se caractérise par l'accumulation de plaques séniles dans le cerveau, ainsi que par la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires de tau hyperphosphorylée (pTau). Parmi les facteurs de risque, l'âge et les troubles métaboliques survenant à la mi-vie jouent un rôle crucial dans l'apparition et la progression de la MA. Ces observations ont conduit à l'exploration de l'utilisation d'agents antidiabétiques comme stratégie thérapeutique potentielle dans la MA. Dans ce contexte, le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF-21) et ses analogues se sont révélés très prometteurs quant à leur action antidiabétique. Cependant, le mécanisme d'action du FGF21 sur le cerveau est moins étudié et son rôle dans la MA encore moins. **HYPOTHÈSE.** Le FGF21 et son récepteur, FGFR1, pourraient jouer un rôle dans la progression de la neuropathologie associée à la MA. **OBJECTIF.** Établir le rôle du FGF21 dans la MA. **MÉTHODOLOGIE.** A) Nous avons mesuré des niveaux relatifs de FGF21 et pFGFR1 dans le cortex de 60 volontaires issus de la cohorte « Religious Order Study » B) Des souris 3xTg-AD ont été traitées de manière aiguë et chronique afin d'évaluer les marqueurs neuropathologiques. **RÉSULTATS.** Nous avons observé une diminution des niveaux de pFGFR1 en fonction du diagnostic clinique chez l'humain. Une augmentation de pFGFR1 dans le parenchyme de souris 3xTg-AD a également été observée à la suite des injections du rhFGF-21. Finalement, le traitement chronique a diminué le ratio soluble A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40 chez des souris 3xTg-AD préalablement soumises à une diète riche en graisse. **CONCLUSION.** Ces résultats montrent l'importance du FGF21 et de sa signalisation via FGFR1 comme cibles thérapeutiques potentielles pour la MA.

## Résumé/Abstract #95

Soumis par / Submitted by: Verville, Laurie-Shan Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

The fate of brainstem cholinergic neurons in Parkinson's disease

VERVILLE, LAURIE-SHAN (Centre de recherche CERVO)

Chebl, Maya (Centre de recherche CERVO)

Saikali, Stephan (Hôpital De L'Enfant-Jésus, CHU de Québec-Université Laval)

Gould, Peter V. (Hôpital De L'Enfant-Jésus, CHU de Québec-Université Laval)

Richer, Maxime (Hôpital De L'Enfant-Jésus, CHU de Québec-Université Laval)

Dufresne, Anne-Marie (Hôpital De L'Enfant-Jésus, CHU de Québec-Université Laval)

Langlois, Mélanie (La Cité Médicale)

Pourcher, Emmanuelle (Clinique Ste-Anne Mémoire et Mouvement)

Ménard, Caroline (Centre de recherche CERVO)

Parent, Martin (Centre de recherche CERVO)

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by hypokinetic motor symptoms (rigidity, bradykinesia, resting tremors and postural instability) as well as non-motor symptoms (e.g. cognitive impairments, depression and sleep disorders). This disease primarily targets the basal ganglia (BG), a set of sub-cortical structures involved in motor behavior. The subthalamic nucleus (STN) is the main driving force of the BG and the firing pattern of STN neurons is known to be altered in PD. The main objective of this study is to characterize the neuroadaptive changes of brainstem cholinergic (ACh) neurons that send their axons to the STN, potentially contributing to the abnormal firing pattern of STN neurons.

Using post-mortem human tissue from PD patients and control individuals, we applied a stereological approach on immunostained sections of the brainstem in order to estimate the density of ACh neurons (choline acetyltransferase, ChAT+) that contain phosphorylated  $\alpha$ -synuclein protein ( $\alpha$ -syn pSer129+) in the pedunclopontine nucleus pars compacta (PPNc) and pars dissipata (PPNd), as well as in the laterodorsal tegmental nucleus (LDTg), the brainstem ACh regions that are known to project to the STN. Our results indicate no significant differences in ChAT+ neuronal densities measured in the PPNc, PPNd and LDTg between PD and controls. In PD brains, the proportion of ChAT+ neurons containing  $\alpha$ -syn is higher in the PPNc (26%) and LDTg (26%) than in the PPNd (17%). Also, within the PPNd and LDTg, Lewy bodies are found in greater proportion outside ChAT+ neurons.

Although our previous work showed a reduced number of ACh axonal projections in the STN of PD patients, the present study indicates that ACh parent cell bodies located in the brainstem are preserved and that nearby non-ACh neurons are more susceptible to neuropathological processes at play in PD.

2026-01-12 à 11:41 EDIT

## Résumé/Abstract #96

Soumis par / Submitted by: Zhao, Gege Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 1. Vieillesse et maladies neurodégénératives / Aging and neurodegenerative diseases

Correction of Pathogenic Point Mutations in Dysferlinopathy via Prime Editing

(presenter)Zhao Gege,  
joel.rousseau(CHUL), jacques p. tremblay(CHUL)

Dysferlinopathy type 2B is a rare hereditary myopathy primarily caused by point mutations in the DYSF gene. Clinically, it presents as a progressive disorder characterized by pelvic and scapular muscle weakness, severe atrophy, and inflammation, often leading to loss of ambulation. Prime editing (PE) represents a promising gene therapy strategy capable of precise genomic correction without inducing double-strand breaks. By offering a superior safety profile compared to conventional CRISPR-Cas9, PE holds the potential to provide a permanent cure for this disease. In this study, we aimed to correct a specific pathogenic mutation (C-to-A) at amino acid position 456. To maximize efficiency, we optimized pegRNA architectures by modulating component lengths and incorporating silent or benign mutations. Initial screening was performed in wild-type HEK293T cells transfected via Lipofectamine 2000. Editing efficiency was estimated using the incorporation rate of silent and benign mutations as surrogate markers for the target site. This strategy yielded a peak efficiency of 11.5%. Future work will focus on validating and further optimizing this approach in primary myoblasts derived from an infant patient harboring the specific mutation.

## Résumé/Abstract #97

Soumis par / Submitted by: Zheng, Zhihao Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: Plateforme

Fast AAV validation in rats for translational primate studies

Zheng, Zhihao; Tremblay, Sebastien

Chemogenetic and optogenetic tools are increasingly being used to probe the function of neural circuits in non-human primates. Having a fast and systematic pipeline to validate viral expression and effector protein function is important before moving to high-stakes primate experiments. Here, I present a rodent-based pipeline to test the efficacy and minimize the risks associated with adeno-associated virus (AAV) use prior to translation to macaques.

First, we refine the parameters of stereotaxic AAV injections (e.g., viral titer) to maximize transduction efficiency and spatial confinement in cortical and subcortical targets of the rat brain. Second, we establish a stable, sedated electrophysiology preparation in vivo using a constant-rate infusion of ketamine and xylazine to obtain stable recordings suitable for measuring optogenetic or chemogenetic modulation. We obtain quantitative readouts of neuronal population modulation in response to chemo- or optogenetic actuators using multielectrode recording probes with single-neuron spiking resolution.

Third, we developed a standardized histological workflow to quantify AAV expression and tissue health across three dimensions: (i) cell-type specificity (co-labelling with neuronal markers), (ii) transduction proportion (fraction of target neurons expressing the construct), and (iii) inflammation and tissue reaction (e.g. microglial markers around injection sites). This anatomical investigation is interpreted alongside the neurophysiological results obtained in vivo to characterise viral vector efficacy.

Together, this pipeline yields a reproducible, quantitatively benchmark for AAV testing in vivo, including tests of protein function. The results can be adapted directly to primate work, improving experimental reliability, reducing risk and cost, and minimizing animal use in downstream non-human primate studies.

## Résumé/Abstract #98

Soumis par / Submitted by: Zmantar, Yasmine Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: 3. Circuitrie et plasticité / Circuitry and plasticity

Functional connectivity of reticulospinal neurons within the medullary reticular formation (MRF)

ZMANTAR YASMINE, Bourgeois Quentin , and Bretzner Frederic  
Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, CHUL-Neurosciences

The spinal circuitry is under the control of the medullary reticular formation (MRF) via glutamatergic reticulospinal neurons (RSNs). Although their role in initiating and coordinating locomotion is established, their functional organization and connectivity with local networks remain poorly understood. We hypothesize that glutamatergic RSNs are reciprocally connected within neuronal assemblies. To test this hypothesis, we combined whole-cell patch-clamp recordings with calcium imaging or optogenetic activation.

To assess connectivity among RSNs, a Cre-dependent viral vector was injected into the lumbar spinal cord of Vglut2-Cre mice to express a calcium indicator in glutamatergic RSNs. Whole-cell patch-clamp depolarization of a single RSN combined with calcium imaging revealed responses in neighboring neurons, with a higher probability in the most proximal cells, supporting functional connectivity among lumbar-projecting RSNs. To further examine reciprocal connectivity between RSNs, Cre-dependent viral vectors were injected to drive expression of a fluorophore in cervical-projecting RSNs and a photoactivator in lumbar-projecting RSNs. Graded optogenetic recruitment of lumbar-projecting RSNs elicited action potentials and increased firing frequency in cervical-projecting RSNs, supporting functional connectivity between distinct RSN populations.

In summary, our findings show that glutamatergic RSNs are functionally interconnected within and between distinct assemblies at the brainstem level. Such organization may contribute to the coordination of descending locomotor commands.

## Résumé/Abstract #99

Soumis par / Submitted by: Bazin, Marc Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: Plateforme

Services d'imagerie au CRCHUL et CRIUCPQ: de l'acquisition d'images à la visualisation graphique des résultats

MARC BAZIN (1), Girish Shah (2), André Marette (2), Serge Rivest (1) et Denis Soulet (1)

(1) Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval

(2) Centre de recherche de l'institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Contexte : L'échantillonnage des données en recherche est encore la clé de voûte de l'analyse. Pourtant, l'instrumentation moderne permet de produire une grande quantité de données, notamment en neurosciences, souvent sous forme d'images à haute résolution contenant des objets complexes. Néanmoins l'analyse massive de ces données représente un obstacle en terme de coût et de temps que les laboratoires contournent par des techniques de stéréologie. Ainsi, la majorité des précieuses données instrumentales est ignorée faute de moyens pour les explorer.

Problème : La limitation contrôlée des données soumises à l'analyse est souvent source de faiblesse ou d'erreur dans la conclusion quantitative d'une étude. Cela aggrave le potentiel manque de puissance statistique des échantillons mesurés dans une expérience. Le manque de rigueur mathématique conduit parfois à des mesures inexactes qui ajoutent un biais supplémentaire. De nombreuses études incluent maintenant des analyses systématiques et poussées qui surpassent les analyses classiques et viennent ainsi concurrencer les travaux analysés par des méthodes classiques.

Solution : Confier à des experts en analyse numérique le soin d'effectuer l'acquisition d'images et/ou les calculs sur les données massives issues de vos projets. Nous offrons nos compétences en expérimentation, instrumentation et analyse de masse dans le domaine de la biologie (modélisation, apprentissage automatique) pour produire résultats et graphes avec tests d'hypothèses et visualisation 2D-4D des objets d'intérêts. Nous avons développé un algorithme modulaire de traitement d'images 2D-5D par lot pour détecter ou traquer des objets, résoudre leur morphologie ou leur colocalisation, en fluorescence ou en fond clair. Nous disposons de nos propres équipements interconnectés, à savoir, un numériseur de lames, un microscope électronique à balayage, un cryo/ultramicrotome, deux microscopes confocaux, un apotome, deux systèmes d'imagerie in vivo et des stations de travail multi-CPU et multi-GPU.

Conclusion : Nous pouvons vous aider à acquérir vos données, à imager vos échantillons ou vos animaux et les analyser sans compromis avec des méthodes qui sont sur le point d'être incontournables. Nous traitons avec rigueur et moins de biais vos données et nous certifions quantitativement les résultats de votre publication.

## Résumé/Abstract # 100

Soumis par / Submitted by: Fourcassié, Victor Affiliation: CRCHU de Québec-UL

Thématique de recherche / Research theme: Plateforme

Plateforme protéomique

Arnaud Droit (directeur)

Florence Roux-Dalvai (coordinatrice)

Geneviève Mercier (professionnelle de recherche)

Victor Fourcassié (professionnel de recherche)

Pascaline Bories (professionnelle de recherche)

Antoine Lacombe-Rastoll (professionnel de recherche)

Marie-Ève Thibeault (technicienne de laboratoire)

Notre gamme de services complète comprend la préparation d'échantillons, l'identification de protéines, l'analyse protéomique quantitative, l'analyse protéomique ciblée, la détection de modifications post-traductionnelles, ainsi que le traitement bioinformatique et statistique des résultats. Chaque service est personnalisé pour s'adapter à votre projet et à votre budget, afin de vous offrir une solution sur mesure.

## Résumé/Abstract #101

Soumis par / Submitted by: Gotti, Clarisse Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme:

SEEG in focal drug resistant epilepsy : epileptic bio markers and cognitive neuroscience

GOTTI Clarisse, Martineau Laurence, Lessard-Bonaventure Paule, Borderie Arthur, Ginzburg Jérémie, Labelle Corentin, Laureys Steven, Hoyer Roxane, Aalbouy Philippe

L'épilepsie touche près de 1% de la population mondiale, soit plus de 70 millions de personnes. Environ 30% des patients ne répondent pas aux traitements anti-épileptiques et sont considérés comme pharmaco-résistants. La plupart de ces épilepsies sont focales, avec un foyer localisé au niveau du cortex. Pour ces formes résistantes, une chirurgie d'exérèse de la zone épileptogène peut être envisagée. Toutefois, au Canada, très peu de patients bénéficient chaque année d'une telle intervention, en raison des difficultés à identifier précisément la zone épileptogène et à évaluer les troubles cognitifs associés à son ablation. La stéréo-électroencéphalographie (SEEG) consiste en un enregistrement EEG grâce à l'implantation d'électrodes intracérébrales profondes. Elle combine une excellente résolution spatiale et temporelle et permet de réaliser une cartographie fonctionnelle des régions susceptibles d'être incluses dans la cortectomie. Cette approche est classiquement réalisée à partir de stimulations électriques, mais permet d'évaluer des fonctions primaires simples (langage, motricité), mais pas les processus cognitifs complexes tels que la mémoire ou l'attention. Les travaux de notre laboratoire combinent à la fois des approches cliniques et fondamentales. Ils visent à mieux définir la zone épileptogène, à comprendre la naissance et la propagation des crises, et à améliorer la planification chirurgicale grâce à des biomarqueurs plus précis. En parallèle, nous étudions le fonctionnement cérébral, dans différentes tâches cognitives telles que le langage, la mémoire, l'attention et la perception, afin de mieux anticiper les séquelles potentielles liées à la chirurgie.

## Résumé/Abstract #102

Soumis par / Submitted by: Hazel, Lori Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: 4. Stress, sommeil et santé mentale / Stress, sleep and mental health

Bringing Nature Indoors: Virtual Nature Immersion to Reduce Psychological Symptoms in Psychiatric Inpatient Care

HAZEL Lori (Université Laval, École de Psychologie; Cervo Brain Research Centre), LEPAGE Martin (McGill University, Department of Psychology; Douglas Research Centre), DUPONT Logane (McGill University, Department of Psychology), MERCIER Novembre (Douglas Research Centre; Université de Montréal, Département de Psychologie), FONTAINE Florence (Université Laval, École de Psychologie), RAUCHER-CHÉNÉ Delphine (Douglas Research Centre; McGill University, Department of Psychiatry), BORDELEAU Martine (Research Centre on Aging, CIUSSS de l'Estrie-CHUS; Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé), THIBAudeau Élisabeth (Université Laval, École de Psychologie; Cervo Brain Research Centre)

Psychiatric hospitalization often involves high stress, anxiety, and emotional burden. Virtual reality (VR)-based relaxation may offer a brief, scalable way to reduce these difficulties. Toujours Dimanche (TD) is an immersive VR application providing calming travels into natural environments, monuments, and artistic performances, with opportunities for social connection. This proof-of-concept study assessed TD's effects on patient-centered psychological outcomes in an inpatient psychiatric setting. Fifty-eight adults hospitalized for complex mood disorders at the Douglas Institute were included if deemed sufficiently stable by their psychiatrist and without severe cybersickness or photosensitive epilepsy. The study used a patient preference design, offering participants the option of VR or treatment as usual. Participants overwhelmingly chose VR; no control group was formed. All received TD access three times per week over two weeks alongside usual treatment, with baseline and post-intervention assessments. Linear mixed-effects models tested pre-post change. The primary outcome was perceived stress; secondary outcomes included anxiety, distress, depressive symptoms, wellbeing, and loneliness. Significant improvements were observed in perceived stress ( $d = .39$ ) and anxiety ( $d = .34$ ), and marginal significance was observed in distress ( $d = .27$ ), suggesting a dimension-specific effect of VR on stress- and distress-related outcomes. The absence of a control group limits causal inference, but findings highlight the feasibility and potential benefits of TD. Future research should use rigorous designs, such as a cluster-randomized stepped-wedge trial across units, to clarify TD's effects on both patient-centered outcomes and unit-level measures (e.g., coercive interventions).

## Résumé/Abstract #103

Soumis par / Submitted by: Ollier, Antoine Affiliation: Centre de recherche CERVO

Thématique de recherche / Research theme: Plateforme

Plateforme de nanoscopie optique

OLLIER ANTOINE, Desjardins Catherine, Lavoie-Cardinal Flavie, Centre de recherche CERVO brain research centre, Department of Psychiatry and Neurosciences Université Laval Québec, Institute Intelligence and Data (IID) Université Laval

Les processus biologiques impliquent des interactions moléculaires à l'échelle nanométrique. La nanoscopie optique de révéler des structures inaccessibles par d'autres techniques optiques conventionnelles. La plateforme de nanoscopie optique permettra l'analyse des mécanismes moléculaires dans des domaines comme la biologie, la microbiologie, la virologie et les maladies infectieuses.

La plateforme dispose de quatre microscopes STED (STEDYCONS) faciles d'utilisation, disséminés sur le campus afin d'apporter la super-résolution à différents domaines de la biologie. Ces microscopes sont simples à utiliser et permettent de se familiariser avec le marquage des structures à l'aide de fluorophores, tout en étant capables d'atteindre une résolution de 50 nm. Au centre de recherche CERVO, un STED haut de gamme permet d'aller plus loin dans l'imagerie des échantillons grâce à des capacités étendues en termes de nombre de couleurs, de réduction du photoblanchiment, d'imagerie 3D ainsi que la possibilité d'imager des tranches épaisses. Wiesner et al. 2020 ont montré, par exemple, grâce à une analyse d'image STED, que l'organisation des protéines synaptiques est remodelée en fonction de l'activité neuronale.

En complément de la microscopie STED, la plateforme sera équipée de deux systèmes de localisation de molécule unique : STORM et MINFLUX. Ces deux microscopes permettent de localiser des molécules uniques avec une précision de 20 nm pour le STORM et de quelques nanomètres pour le MINFLUX. Les deux modalités peuvent localiser des molécules immobiles ou suivre leur mouvement, permettant ainsi d'étudier, par exemple, l'interaction des protéines. Xu et al. 2023 ont montré, par exemple, que l'actine et la spectrine forment une structure périodique (~180-190 nm) le long des axones (Membrane-Associated Periodic Skeleton), grâce à la microscopie STORM. Ce cytosquelette pourrait assurer un support mécanique élastique et stable à la membrane axonale, grâce à la flexibilité de la spectrine.

Le but de la plateforme sera aussi d'accompagner les utilisateurs dans la préparation des échantillons, l'utilisation des microscopes ainsi que la formation, le choix de la bonne modalité et l'optimisation des procédés pour acquérir des données de qualité.