



Journée Scientifique

Mercredi 12 Juin 2019

Extension faculté de médecine de Tours
La Riche



Programme de la Journée Scientifique de la SFR

12 Juin 2019 – 9h00 à 18h00

Extension Faculté de Médecine de Tours – site de La Riche

10 Rue Emile Aron - 37520 La Riche

➤ **9h00-9h30 : Accueil**

9h30-10h30 : Physiopathologie du développement et du vieillissement cérébral

Modérateurs : Laurence TACONNAT (*CeRCA/Tours*) et Stéphane MORTAUD (*INEM/Orléans*)

- **Sylvie Chalon** (*U1253 iBrain/Tours*) : « Avancées dans l'imagerie TEP pour la maladie d'Alzheimer »
- **Lina Guerrero** (*CeRCA/Tours*) : « Mécanismes cérébraux associés au maintien de la mémoire épisodique au cours du vieillissement : Etude longitudinale avec une approche électrophysiologique »
- **Madeleine Erard** (*INEM/Orléans*) : « The COSMOC/MOCOS gene unit, a newly identified autism-associated locus »

➤ **10h30-11h00 : pause-café**

11h00-12h00 : Maladies neurologiques et psychiatriques

Modérateurs : Séverine MORISSET-LOPEZ (*CBM /Orléans*) et David CLARYS (*CeRCA /Tours - Poitiers*)

- **Anthony Laugeray** (*INEM/Orléans*) : « BMAA and motor neuron diseases. Only ? BMAA et pathologies du motoneurone. Seulement ? »
- **Sandrine Kalenzaga** (*CeRCA/Poitiers*) : « L'effet de référence à soi en mémoire dans les troubles affectant le concept de soi »
- **Colette Aguerre** (*QualiPsy/Tours*) : « Quels sont les apports de la psychologie positive sur le plan psychothérapeutique ? »

➤ **12h00-13h30 : Pause déjeuner (offert par la SFR FED 4226)**

13h30-14h30 : posters

14h30-15h30 : Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

Modérateurs : Anne DUITTOZ (PRC /Tours) et Alexandre SURGET (U1253 iBrain /Tours)

- **Manon Chasles** (PRC/Tours) : « Conséquences comportementales d'une exposition prénatale à la testostérone chez la brebis Ile-de-France : cas de l'induction d'un phenotype PCOS-like »
- **Pascal Barone** (U1253 iBrain/Tours) : « La voie métabolique tryptophane / kynurénine dans les troubles de l'humeur: quels liens avec l'hypothèse neuro-inflammatoire? »
- **Julie Le Merrer** (PRC/Tours) : « Neurobiologie du comportement social chez le rongeur : rôle du système de récompense »

15h30-17h30 : projets financés par la SFR FED 4226

Gratifications de M2 obtenues en 2018 :

- **Delphine PILLON - PRC – Equipe NHyRVana - 500€** - présenté par **Pascal Vaudin**

Pour l'accueil du stagiaire Marion Condette

Titre : « Effets d'une exposition développementale à un perturbateur endocrinien, l'éthinylœstradiol, sur la neurogenèse hypothalamique, chez la souris. »

- **Arnaud MENUET - INEM UMR 7355 - 2000€**

Pour l'accueil du stagiaire Vidian De Concini

Titre : « L'interleukine IL-33 et les troubles cognitifs : implication de la neuro-inflammation »

Projet soutenu en 2017 :

- **Agnès RIOUX BILAN - EA3808 – NEUVACOD - 7000€** - présenté par **Aline FREYSSIN**

Titre : « Comparaison des effets bénéfiques de deux polyphénols naturels, le resvératrol et la trans ϵ -viniférine, dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer »

Projet soutenu en 2018 :

- **Laurent GALINEAU - U1253 - Equipe 3 – 8000€**

Titre : « Evaluation des fonctions motivationnelles dans un modèle de rat de TDAH »

Gratifications de M2 obtenues en 2019 :

- **Mohamed JABER – LNEC – Equipe 3 - 1500€** - présenté par **Lucette TOUSSAINT**
Pour l'accueil du stagiaire Mathilde Jousson
Titre : « Combiner les modèles animaux et humains pour mieux caractériser les troubles moteurs chez les patients avec trouble du spectre autistique »

- **Pauline BELUJON – LNEC – Equipe 2 - 1500€** - présenté par **Adélie SALIN**
Pour l'accueil du stagiaire Jérôme Lassegnore
Titre : « Neuroadaptations persistantes dans l'activité cérébrale induites par la prise chronique de cocaïne »

- **Elodie CHAILLOU - UMR PRC – Equipe CNA – 1500€**
Pour l'accueil du stagiaire Cédric Lapouge
Titre : « Impact de l'allaitement artificiel sur la maturation cérébrale »

- **17h30 : Conclusion - fin de journée**

Physiopathologie du développement et du vieillissement cérébral

Modérateurs : Laurence TACONNAT (*CeRCA/Tours*) et Stéphane MORTAUD (*INEM/Orléans*)

- **Sylvie Chalon** (*U1253 iBrain/Tours*) : « Avancées dans l'imagerie TEP pour la maladie d'Alzheimer »
- **Lina Guerrero** (*CeRCA/Tours*) : « Mécanismes cérébraux associés au maintien de la mémoire épisodique au cours du vieillissement : Etude longitudinale avec une approche électrophysiologique »
- **Madeleine Erard** (*INEM/Orléans*) : « The COSMOC/MOCOS gene unit, a newly identified autism-associated locus »

Titre : « Avancées dans l'imagerie TEP pour la maladie d'Alzheimer »

Auteurs : Sylvie Chalon, UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) touche actuellement 900 000 personnes en France. Elle est l'affection neurodégénérative la plus fréquente liée à l'âge, en effet près de 15% de la population de plus de 75 ans est atteinte de MA ou apparentée. Les questions du diagnostic précoce et du traitement de la MA (mise au point, suivi) sont encore des problèmes non résolus. Dans ce contexte, les méthodes d'imagerie cérébrale, en particulier la tomographie par émission de positons (TEP), sont en plein essor pour tenter d'apporter des réponses. La TEP permet, grâce à des composés marqués par des émetteurs de rayonnements β^+ , de détecter et quantifier différentes cibles moléculaires telles que des récepteurs ou des transporteurs neuronaux, des enzymes, des agrégats de protéines anormales, ainsi que des processus plus généraux comme par exemple le métabolisme cérébral. La MA se caractérise notamment par la présence d'agrégats intracérébraux de peptides β -amyloïdes ($A\beta$) et de protéines tau hyperphosphorylées, pour lesquels des traceurs, ou médicaments radiopharmaceutiques, sont depuis peu disponibles. L'imagerie TEP permet en outre l'exploration du métabolisme cérébral, grâce au fluoro-désoxyglucose (FDG) marqué au fluor-18, et l'exploration des processus de neuroinflammation via la quantification de la protéine translocatrice de 18 kDa (TSPO) qui est surexprimée par la microglie activée. Par ailleurs, l'exploration de la neurotransmission cholinergique, qui est particulièrement affectée au cours de la MA, peut aussi aider au diagnostic et au suivi du processus neurodégénératif.

L'exposé décrira les traceurs TEP disponibles à ce jour pour la réalisation d'explorations en cliniques, et abordera la place et les apports de ces différentes explorations en TEP par rapport à l'utilisation de biomarqueurs issus d'autres modalités d'imagerie (IRM notamment) ou d'analyses de fluides biologiques (sang, LCR).

Titre : « Mécanismes cérébraux associés au maintien de la mémoire épisodique au cours du vieillissement : Etude longitudinale avec une approche électrophysiologique »

Auteurs : Lina Fernanda Guerrero Sastoque¹, Lucie Angel¹, Badiâa Bouazzaoui¹, Emilie Alibrand¹, Michel Isingrini¹

1 : Université de Tours, UMR CNRS 7295 CeRCA
CNRS : UMR7295

Résumé

Les mécanismes cérébraux susceptibles de favoriser le maintien de la mémoire au cours du vieillissement sont encore mal connus. Deux hypothèses permettant d'expliquer ce profil ont été proposées : **l'hypothèse de la compensation** et **l'hypothèse de la préservation**. Cette étude vise à déterminer, par une approche longitudinale, si le maintien des capacités de mémoire épisodique au cours du vieillissement est sous-tendu par des mécanismes de compensation ou de préservation cérébrale. Plus précisément, elle examine l'évolution au cours du temps de l'effet old/new (items anciens correctement récupérés présentent une déflexion positive par rapport aux items nouveaux correctement rejetés), indice électrophysiologique du succès de la récupération en mémoire épisodique (ME).

31 adultes âgés de 42 ans à 74 ans ($M = 60.35$, $ET = 10.18$) ont participé à l'étude. La mémoire épisodique a été évaluée à l'aide d'une tâche de rappel indicé de trigrammes, pendant laquelle les potentiels évoqués (PE) ont été enregistrés. Cette tâche a été réalisée deux fois à 4 ans d'intervalle (T1 vs T2). Un Indice de Maintien (IM) de la mémoire épisodique (Performance T2-T1) et un indice de changement de l'effet old/new (Effet old/new T2-T1), ont été calculés, plus ces indices sont élevés moins les performances de mémoire et l'amplitude de l'effet old/new auront diminué au cours du temps. Les participants ont été divisés en deux sous-groupes en fonction de leur score à l'IM: un groupe dont les performances mnésiques se sont maintenues au cours du temps (Groupe Maintien, GM) et un groupe dont les performances ont décliné (Groupe Déclin, GD). Nous avons examiné séparément l'évolution de l'effet old/new pour chacun de ces groupes.

Les analyses électrophysiologique préliminaires suggèrent que l'effet old/new varie au cours du temps différemment pour les 2 groupes. Concernant le GM, en T1, un effet old/new positif précoce a été observé au niveau frontal droit, suivi d'un effet au niveau pariétal gauche. En T2, les résultats indiquent une réduction de l'effet pariétal, un maintien de l'effet frontal droit et l'apparition d'un effet old/new négatif au niveau frontal. Concernant le GD, en T1, un effet old/new a également été mis en évidence au niveau frontal droit (plus tardif) et pariétal gauche, dont l'amplitude est réduite par rapport au GM. En T2, nous avons observé que l'effet old/new frontal droit apparait plus tardivement, de façon plus durable, et avec une amplitude plus importante par rapport à T1.

Les résultats de cette étude suggèrent que le maintien de la performance mnésique au cours du vieillissement est sous-tendu à la fois par des mécanismes de préservation et de compensation cérébrale. En accord avec l'hypothèse de la préservation, les individus présentant une moindre altération de l'effet old/new pariétal gauche subissent un déclin mnésique moins important. Concernant l'hypothèse de la compensation, différents patterns de réorganisation cérébrale

semblent identifiables dans cette étude, mais qui ne paraissent pas toujours associés au maintien de la mémoire. Ainsi, l'augmentation de l'effet old/new frontal au cours du temps serait associée à un déclin plus marqué des performances mnésiques. En revanche, l'apparition d'un effet old/new inversé au niveau frontal aurait un rôle compensatoire et contribuerait au maintien de la mémoire épisodique.

Mots clés : Mémoire épisodique, effet Old/New, compensation, préservation

Titre : « The COSMOC/MOCOS gene unit, a newly identified autism-associated locus »

Auteurs : Madeline Erard – UMR 7355 – INEM Orléans – équipe : Neurogénétique et Neurotoxicologie et Développement

Résumé

Autism Spectrum Disorders (ASD) are complex neurodevelopmental disorders often attributed to genetic susceptibility factors. With the aim of determining genes contributing to the initial events leading to ASD, we used olfactory stem cells from autistic patients and identified *MOCOS* as a new ASD-associated gene. *MOCOS* deficiency disrupts redox homeostasis and affects synaptogenesis in neurons derived from induced-pluripotent stem cells. In the complex *MOCOS* locus, *COSMOC*, an antisense long noncoding RNA is regulating *MOCOS* from a shared bidirectional promoter. Remarkably, *COSMOC* expression is significantly downregulated in most ASD patients of our cohort. Knockdown studies revealed that loss of *COSMOC* destabilizes lipid and energy metabolism but also affects neuronal maturation at least partially through unbalanced alternative splicing of synaptic variants. These results suggest that dysregulation of *COSMOC/MOCOS* gene pair might explain most of the dysfunctions observed in autism, making it a promising target for ASD treatment.

Maladies neurologiques et psychiatriques

Modérateurs : Séverine MORISSET-LOPEZ (CBM /Orléans) et David CLARYS (CeRCA /Tours - Poitiers)

- **Anthony Laugeray** (*INEM/Orléans*) : « BMAA and motor neuron diseases. Only ? BMAA et pathologies du motoneurone. Seulement ? »
- **Sandrine Kalenzaga** (*CeRCA/Poitiers*) : « L'effet de référence à soi en mémoire dans les troubles affectant le concept de soi »
- **Colette Aguerre** (*QualiPsy/Tours*) : « Quels sont les apports de la psychologie positive sur le plan psychothérapeutique ? »

Titre : « BMAA and motor neuron diseases. Only ? BMAA et pathologies du motoneurone. Seulement ? »

Auteurs : Anthony Laugeray^{1,2}, Asma Oummadi², Clément Jourdain², Justyne Feat¹, Géraldine Meyer-Dilhet¹, Arnaud Menuet^{1,2}, Karen Plé^{2,3}, Marion Gay^{2,3}, Sylvain Routier^{2,3}, Stéphane Mortaud^{1,2}, Gilles J. Guillemin⁴.

1 Experimental and Molecular Immunology and Neurogenetics (INEM), UMR 7355, Centre National de la Recherche Scientifique, 3b, rue de la Férollerie, 45071 Orléans, France.

2 University of Orléans, Orléans, France.

3 Institute de Chimie Organique et Analytique, UMR 7311, Center National de la Recherche Scientifique, Orléans, France.

4 Neuroinflammation Group, MND and Neurodegenerative Diseases Research Center, Macquarie University, Sydney, NSW 2109, Australia.

Résumé

La prolifération des cyanobactéries dans les milieux aquatiques est désormais considérée comme un problème de santé publique émergent, que l'on rencontre tant sur l'ensemble du territoire Français que dans plusieurs autres pays (Australie, Etats-Unis etc). Leur prolifération suscite l'inquiétude en particulier lorsqu'elle se produit dans les plans d'eau utilisés pour l'alimentation en eau potable ou pour des activités de loisirs aquatiques. La multiplication de ces cyanobactéries se traduit par une hausse des concentrations environnementales en cyanotoxines dont l'une d'elles, la β -N-méthylamino-L-alanine (L-BMAA), est fortement suspectée d'être liée à l'étiologie de pathologies neurodégénératives affectant particulièrement les motoneurons.

Ce lien a été mis en évidence sur l'île de Guam où, dans les années 60, plus d'un tiers de la population indigène locale présentait un ensemble de symptômes moteurs et cognitifs plus connus sous le terme de « Syndrome de Guam ». Depuis, de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales ont confirmé ce lien et ont permis d'approfondir les connaissances sur la neurotoxicité induite par la L-BMAA. En effet les études d'exposition chronique réalisées jusqu'à maintenant mettent en évidence à la fois des déficits moteurs mais aussi cognitifs, en accord avec la physiopathologie des maladies du motoneurone. Le groupe de Karlsson a largement contribué aux études réalisées *in vivo* à partir de 2009. En plus de la démonstration du passage transplacentaire et de la barrière hémato-encéphalique de la L-BMAA, ce groupe a montré qu'une exposition postnatale à plus faible dose (à 9 et 10 jours de vie) entraînait des troubles émotionnels et cognitifs, observables longtemps après la fin de l'exposition. Ces troubles ont été attribués à des changements morphologiques au niveau de l'hippocampe et du striatum. De telles données suggèrent qu'une exposition précoce à la L-BMAA durant les périodes sensibles du développement cérébral, induit des déficits neurodéveloppementaux durables non exclusivement moteurs. Cette équipe a également montré que le lait maternel murin constituait un vecteur de contamination pour les nouveaux-nés, renforçant l'intérêt de mener des études toxicologiques suite à une exposition maternelle périnatale.

C'est donc ce que nous avons entrepris à l'INEM, au sein de l'équipe « Neurotoxicité & Développement » dirigée par le Pr Stéphane Mortaud. Nous avons dans un premier temps

exposé des femelles gestantes à une faible dose de L-BMAA durant les périodes pré- et postnatale, et évalué les conséquences comportementales chez la progéniture mâle et femelle à l'adolescence ainsi qu'à l'âge adulte. Nous avons pu observer un certain nombre d'altérations comportementales chez les individus exposés suggérant que même à une faible concentration, cette cyanotoxine est capable d'induire, suite à une exposition maternelle, des perturbations du développement cérébral menant à des déficits durables. Conjointement, des études menées *in vitro* suggèrent qu'une perturbation de l'homéostasie des cellules souches neurales pourrait être impliquée dans la physiopathologie des troubles comportementaux observés à l'âge adulte.

Titre : « L'effet de référence à soi en mémoire dans les troubles affectant le concept de soi ».

Auteurs : Sandrine Kalenzaga – CeRCA Poitiers

Résumé

L'effet de référence à soi en mémoire s'illustre par le fait que les informations sont mieux mémorisées lorsqu'elles sont encodées en référence à soi par rapport à tout autre type de traitement cognitif (Rogers, Kuiper, & Kirker, 1977). Dans le fonctionnement non pathologique, les individus étant motivés à maintenir une image positive d'eux-mêmes (Baumeister, 1998), il est classiquement observé un biais de positivité se traduisant par une meilleure récupération des informations positives par rapport aux informations négatives lorsqu'elles ont été encodées en référence à soi. Au travers de plusieurs études (Kalenzaga, Bugajska, & Clarys, 2013, Kalenzaga, & Clarys, 2013, Kalenzaga, & Jouhaud, 2018, Kalenzaga, Lefebvre, & Philipot, en préparation), nous avons exploré ce qu'il en était dans des troubles affectant le concept de soi.

Titre : « Quels sont les apports de la psychologie positive sur le plan psychothérapeutique ? »

Auteurs : Colette Aguerre - QualiPsy/Tours

Résumé

De nos jours, les psychothérapeutes s'évertuent à éviter l'écueil du pathocentrisme et ne se contentent plus de diminuer les symptômes. Ils cherchent aussi à prévenir les rechutes (dépressives, anxieuses, douloureuses, etc.) et à maintenir les gains thérapeutiques, tout en promouvant le bien-être et la qualité de vie de leurs patients. Pour ce faire, ils misent sur les aspects fonctionnels des modes de fonctionnement psychologique de ces derniers, afin de les aider à cultiver et à capitaliser leurs ressources (biopsychosociales). L'objectif est ici de tendre vers un état de santé dit « optimal », caractérisé par un état de bien-être complet, non réductible à l'absence de maladie et/ou de handicap (comme le préconise l'OMS via sa définition de la santé). Cette conférence vise à donner un aperçu de la valeur ajoutée des interventions positives dans le champ psychothérapeutique, de leur complémentarité avec d'autres modes de prise en charge (cognitivo-comportementales en particulier). Pour ce faire, nous présenterons les apports de quelques travaux menés en psychopathologie (portant sur la prise en charge de la dépression) et en psychologie de la santé (travaux portant sur le traitement des douleurs chroniques), démontrant certains bienfaits des interventions positives, et contribuant à identifier les principaux leviers de changement qu'elles mobilisent.

Mots-clés :

Psychologie positive, santé optimale, bien-être, émotions positives, dépression, douleur

Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

Modérateurs : Anne DUITTOZ (PRC /Tours) et Alexandre SURGET (U1253 iBrain /Tours)

- **Manon Chasles** (PRC/Tours) : « Conséquences comportementales d'une exposition prénatale à la testostérone chez la brebis Ile-de-France : cas de l'induction d'un phenotype PCOS-like »
- **Pascal Barone** (U1253 iBrain/Tours) : « La voie métabolique tryptophane / kynurénine dans les troubles de l'humeur: quels liens avec l'hypothèse neuro-inflammatoire? »
- **Julie Le Merrer** (PRC/Tours) : « Neurobiologie du comportement social chez le rongeur : rôle du système de récompense »

Titre : « Conséquences comportementales d'une exposition prénatale à la testostérone chez la brebis Ile-de-France : cas de l'induction d'un phénotype PCOS-like »

Auteurs : Manon CHASLES¹, Julie LEMARCHAND², Paolo GIACOBINI¹ et Yves TILLET³

¹ NSERM U1172, Equipe Développement et plasticité du cerveau neuro-endocrine, Lille, France,

² INRA Centre Val de Loire, UMR PRC - Equipe Cognition, Ethologie, Bien-être animal, Tours, France

³ INRA Centre Val de Loire, UMR PRC - Equipe Microenvironnement et Dynamique des réseaux Neuroendocrines, Tours, France

Résumé

Le PCOS (Polycystic Ovary Syndrome) est la pathologie endocrine la plus fréquente chez la femme touchant environ 10% des femmes en âge de procréer. Ce syndrome peut mener à l'infertilité, des troubles du métabolisme comme le diabète de type 2 mais également à des troubles du comportement comme la dépression et l'anxiété. Il est possible d'induire un phénotype PCOS-like via une androgénisation prénatale, des brebis ont ainsi été traitées au propionate de testostérone durant la gestation nous permettant d'obtenir 24 femelles androgénisées qui pourront être comparées à 23 brebis contrôles de même âge.

Nous avons premièrement observé une masculinisation du comportement de miction chez les brebis androgénisées, ces dernières urinant dans une position similaire à celle de béliers sans que cela puisse être expliqué par des malformations, nos brebis androgénisées présentant des organes génitaux féminins.

A l'âge de 11 semaines, la réponse des brebis à 3 tests comportementaux ont été comparés.

Lors du premier jour de test les animaux ont été laissés seuls durant 10min dans un enclos inconnu (Open-field). L'opération a été renouvelée le lendemain pour évaluer leur capacité d'adaptation et enfin le troisième jour les animaux ont été de nouveaux introduit dans le même enclos mais dans lequel se trouvait un objet inconnu.

Aucune différence sur le nombre de vocalisation ou de tentative de fuite n'a pu être observée durant l'Open-field mais 10 sur 22 des brebis androgénisées présentaient plus de tentatives de fuite le Jour 2 que le jour 1, ce qui n'a été le cas de seulement 4 des 20 brebis contrôles. De plus, durant le test d'objet nouveau, la latence à toucher l'objet était deux fois plus élevée chez les brebis androgénisées que chez les brebis contrôles. Pour confirmer ces observations comportementales, nous avons réalisé des prises de sang pour doser le cortisol et nous avons mis en évidence que les brebis androgénisées avait une cortisolémie plus élevée que les brebis contrôles.

Ces résultats suggèrent donc que nos brebis androgénisées dans le but de reproduire un phénotype PCOS pourraient présenter un niveau d'anxiété supérieur aux brebis contrôles. D'une part puisqu'elles mettent deux fois plus de temps à toucher un nouvel objet mais également parce qu'elles semblent avoir une capacité d'adaptation moindre comme mis en évidence par l'évolution des tentatives de fuites entre le jour 1 et le jour 2.

Titre : « La voie métabolique tryptophane / kynurénine dans les troubles de l'humeur: quels liens avec l'hypothèse neuro-inflammatoire ? »

Auteurs : Pascal Barone – U1253 iBrain – Equipe 1

Résumé

Le tryptophane (TRY) peut être converti en kynurénine (KYN) lui-même métabolisé soit en métabolites 'excito-toxiques' ou en métabolites 'neuro-protecteurs' sous l'influence de stimuli endocriniens ou immunitaires, ces métabolites ayant des propriétés pharmacologiques modulatrices de la neurotransmission glutamatergique cérébrale. La voie TRY/KYN est activée au cours du stress par les hormones corticoïdes, et la branche excito-toxique par les cytokines pro-inflammatoires, provoquant ainsi un déséquilibre de l'homéostasie glutamatergique vers la branche excito-toxique au détriment de la voie neuro-protectrice. Ces changements sont possiblement à l'origine d'anomalies de la connectivité cérébrale cortico- limbique et donc de perturbations psycho-cognitives dans les pathologies liées au stress et à l'inflammation, telle que le trouble dépressif majeur. Dans les maladies neurodégénératives, le rôle des métabolites excito-toxiques pro-oxydants de la voie TRP/KYN a été souvent observée.

Nous proposerons une brève synthèse des anomalies de la voie TRY/KYN induites par le stress et l'inflammation dans les troubles affectifs et nous discuterons le statut de la voie TRY/KYN comme lien possible entre le stress chronique, les troubles affectifs, la neuro-inflammation, et les maladies neurodégénératives, ainsi que la pertinence de la modulation de la voie métabolique et de l'homéostasie excito-toxicité/neuroprotection comme stratégie possible pour le traitement de ces pathologies.

Titre : « Neurobiologie du comportement social chez le rongeur: rôle du système de récompense »

Auteurs : Le Merrer Julie, Becker Jérôme AJ

Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRA UMR-0085, CNRS UMR-7247, Inserm, Université de Tours, IFCE; 37380 Nouzilly, France

Résumé

Chez les espèces sociales, les interactions avec les congénères sont vécues comme une expérience plaisante, ce qui se traduit, sur le plan neurobiologique, par l'activation des régions cérébrales du circuit de la récompense. Ainsi, les stimuli sociaux ou le désir de connexion sociale activent l'aire segmentale ventrale, le noyau accumbens ou le cortex préfrontal médian chez l'homme et chez l'animal. Au niveau moléculaire, l'expression des comportements sociaux met en jeu de multiples substrats parmi lesquels des modulateurs bien connus des processus de récompense, tels que la dopamine, la sérotonine ou les peptides opioïdes. Nous avons montré que les souris n'exprimant pas le récepteur mu aux opioïdes (*Oprm1^{-/-}*), un acteur central des processus de récompense, présentent un déficit majeur des habiletés sociales. Ce déficit, ainsi que les comportements stéréotypés, l'anxiété élevée et les déficits moteurs qui lui sont notamment associés, confèrent sa validité d'aspect à ce modèle des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA). Chez les animaux *Oprm1^{-/-}*, l'association d'une récompense alimentaire à l'expérience sociale est capable de soulager le déficit d'interaction sociale chez ces animaux, soulignant ainsi l'importance des processus de récompense dans l'établissement des contacts sociaux. Le VU0155041, un modulateur allostérique positif des récepteurs au glutamate mGlu4, administré de manière chronique, permet aussi d'améliorer la sociabilité de ces souris mais soulage également leurs autres symptômes autistiques. Or l'activation des récepteurs mGlu4 est connue pour exercer un frein sur l'activité des neurones moyens épineux (NME) striataux de la voie indirecte, présents en particulier dans le noyau accumbens. Afin de mieux comprendre le rôle des NME dans le contrôle de la sociabilité et des comportements sensibles à l'autisme, nous avons réalisé l'ablation des NME de la voie directe ou de la voie indirecte dans le noyau accumbens. Nos travaux révèlent le poids de l'équilibre délicat de l'activité des voies directes et indirectes prenant origine dans cette région clé du circuit de la récompense dans le contrôle de la motivation sociale mais aussi des stéréotypies motrices, de l'anxiété et des apprentissages moteurs, avec des perspectives prometteuses pour le traitement des TSA.

Projets financés par la SFR FED 4226

Gratifications de M2 obtenues en 2018 :

- **Delphine PILLON - PRC – Equipe NHyRVana - 500€** - présenté par **Pascal Vaudin**

Pour l'accueil du stagiaire Marion Condette

Titre : « Effets d'une exposition développementale à un perturbateur endocrinien, l'éthinylœstradiol, sur la neurogenèse hypothalamique, chez la souris. »

- **Arnaud MENUET - INEM UMR 7355 - 2000€**

Pour l'accueil du stagiaire Vidian De Concini

Titre : « L'interleukine IL-33 et les troubles cognitifs : implication de la neuro-inflammation »

➤ **Delphine PILLON - PRC – Equipe NHyRVana - 500€** - présenté par **Pascal Vaudin**

Titre : « Caractérisation des effets de l'exposition développementale à l'EE2 sur l'expression des gènes dans le noyau arqué de l'hypothalamus, chez la souris »

Auteurs : Marion Condette, Martine Batailler, Martine Migaud, Pascal Vaudin et Delphine Pillon. *Equipe NHyRVana, UMR « Physiologie de la Reproduction et des Comportements », Centre INRA Val de Loire.*

Résumé

L'axe gonadotrope, acteur du contrôle de la fonction de reproduction, entretient un dialogue neuroendocrine entre ces différentes composantes et permet ainsi un contrôle précis. L'hypothalamus est le premier organe de cet axe et il est la cible de nombreux perturbateurs endocriniens. Le 17- β -éthinyloestradiol (EE2) est l'une de ces molécules et il a été montré qu'elle entraînait des modifications dans les comportements sexuels et des changements organisationnels au niveau de l'hypothalamus. L'EE2 agit sur les récepteurs aux œstrogènes, les cellules possédant ces récepteurs en sont donc la cible. Les neurones à GnRH, produisant la première neuro-hormone de l'axe gonadotrope, la GnRH, sont touchés par cette molécule alors qu'ils n'ont pas de récepteurs aux œstrogènes. Nous nous sommes donc intéressés aux cellules environnant les neurones à GnRH et plus précisément au sein du noyau arqué, l'une des régions qui contrôle la fonction de reproduction. Les astrocytes, la microglie et les cellules progénitrices ont ainsi été étudiées à travers l'expression de gènes cibles. Des souris ont été exposées *in utero* et jusqu'au stade pubertaire à de l'EE2, trois lots ont ainsi été formés, un lot contrôle, un lot environnemental et un lot pharmacologique. Les résultats ont révélé que l'EE2 n'avait pas d'action sur les progéniteurs neuronaux, en revanche, il y a un effet sur les astrocytes et l'expression du gène *Gfap* chez les souris femelles. Malgré une augmentation de l'expression du gène *Gfap*, il y a également une diminution de la densité de marquage de la GFAP au sein du noyau arqué, ce qui indique qu'il y a un effet direct sur l'expression génique de ces cellules et sur leur nombre ou leur morphologie. la fonction de reproduction pourrait ainsi être modifiée.

Mots clés : 17- α -Ethinylestradiol, perturbateur endocrinien, noyau arqué, *Gfap*

➤ **Arnaud MENUET - INEM UMR 7355 - 2000€**

Titre : « L'interleukine IL-33 et les troubles cognitifs : implication dans la neuro-inflammation »

Auteurs : Flora Reverchon¹, Vidian De Concini², Vanessa Larrigaldie², Mégane Fernandez², Séverine Morisset¹, Bernhard Ryffel², Valérie F.J. Quesniaux² and Arnaud Menuet²

¹ Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301 Orléans France

² Immunologie et Neurogénétique expérimentale et moléculaire, CNRS UMR7355 Orleans France

Résumé

L'interleukine-33 (IL-33) est une cytokine exprimée majoritairement au niveau du système nerveux central (SNC) par les cellules gliales, telles que les oligodendrocytes et les astrocytes. Bien qu'elle soit impliquée dans de nombreuses neuropathologies, son rôle neuro-protecteur ou neuro-perturbateur des fonctions cognitives reste encore controversé.

Dans le but d'étudier l'implication de cette cytokine dans les processus neuro-inflammatoires, nous avons mimé les effets de sa libération massive suite à des injections intra-hippocampiques d'IL-33 recombinant chez la souris. Nos résultats révèlent une atteinte de la mémoire à long terme lors d'un test d'habituation à un nouvel environnement (test, re-test en Open Field) suite à l'injection d'IL-33, associée à un contexte neuro-inflammatoire exacerbé. En effet, l'analyse de l'expression de certains médiateurs inflammatoires au sein de l'hippocampe, corrélée à une analyse quantitative et morphologique (analyse de Sholl) des cellules microgliales, ont mis en évidence un défaut dans la résolution de la neuro-inflammation. La combinaison de ces résultats révèle que l'IL-33 induit une réactivité des cellules microgliales impliquées dans les désordres cognitifs observés. Par ailleurs, afin de comprendre plus précisément les modes d'action de l'IL-33 sur les cellules gliales, nous avons utilisés des souris transgéniques IL-1 α β KO et avons montré que ces souris sont résistantes aux effets délétères de l'IL-33. Cette dernière donnée souligne la synergie existante entre l'IL-33 et l'IL-1 β , cytokine produite par la microglie. Afin d'approfondir nos recherches, la mise en place d'un protocole de dissociation des cellules nerveuses associé à une analyse en cytométrie en flux permet d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires induits par l'IL-33 sur l'activation des cellules microgliales

Ainsi, dans des conditions neuropathologiques, l'IL-33 conduirait à une production de l'IL-1 β . La combinaison de ces deux cytokines pourrait alors être fortement impliquée dans les désordres cognitifs et en particulier dans les défauts de la mémoire à long terme.

Projet soutenu en 2017 :

➤ **Agnès RIOUX BILAN - EA3808 – NEUVACOD - 7000€** - présenté par **Aline FREYSSIN**

Titre : « Comparaison des effets bénéfiques de deux polyphénols naturels, le trans-resvératrol et la trans ϵ -viniférine, dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer »

Auteurs : FREYSSIN Aline¹, SERRIERE Sophie², PAGE Guylène¹, TAUBER Clovis², CHASSAING Damien¹, VERCOUILLIE Johnny², PERRIN Flavy³, GODET Julie⁴, BODARD Sylvie², GUILLARD Jérôme³, FAUCONNEAU Bernard¹, CHALON Sylvie^{2*}, RIOUX BILAN Agnès^{1*}

*Co-last authors

¹University of Poitiers, EA3808 Neurovascular Unit and Cognitive Disorders, Poitiers, France, ²University of Tours, INSERM U1253 Imagery and brain, Tours, France, ³University of Poitiers, UMR CNRS 7285 Institute of chemistry of Poitiers: Materials and Natural Resources, Poitiers, France, ⁴Poitiers University Hospital, Department of Pathology, Poitiers France

Résumé

Objectifs : Le but de cette étude était de comparer les effets curatifs de la trans ϵ -viniférine et du trans-resvératrol dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer (MA), les souris transgéniques APP^{swe}/PS1^{dE9}. En effet, nous avons précédemment démontré que la viniférine, un déhydrodimère du resvératrol, induisait la désagrégation du peptide A β 42 et inhibait la réponse inflammatoire dans un modèle cellulaire de la MA. De plus, nous avons mis en évidence qu'un traitement de ces souris APP^{swe}/PS1^{dE9} par injection intrapéritonéale hebdomadaire de viniférine entre 3 et 6 mois induisait une diminution de la taille et la densité des dépôts amyloïdes, ainsi qu'une réduction de la réactivité des astrocytes et de la microglie. Ces résultats prometteurs, démontrant le rôle préventif de la viniférine dans ce modèle animal de la MA, devaient être complétés par l'évaluation de ses effets curatifs.

Méthodes : Dans cette étude, nous avons comparé les effets de l'injection intrapéritonéale hebdomadaire de viniférine et de resvératrol, à la dose de 20 mg/kg, de 7 à 11 mois, dans des souris APP^{swe}/PS1^{dE9}. Avant la première injection et après la dernière, le statut cognitif a été évalué grâce au test comportemental utilisant le water-maze. A 11 mois, l'intensité de la neuroinflammation et de la charge amyloïde a été quantifiée in vivo par tomographie à émission de positons, en utilisant respectivement le [(18)F]DPA-714 et le [(18)F]AV-1. Les dépôts amyloïdes et la neuroinflammation ont également été visualisés ex-vivo après euthanasie, par immunomarquage du peptide amyloïde, des astrocytes et de la microglie. La quantification histopathologique de ces marqueurs de la MA a été complétée par des techniques de biochimie classiques (ELISA, Western blot).

Résultats : Nous avons démontré que la viniférine avait des effets supérieurs à ceux du resvératrol pour la réduction des dépôts amyloïdes et de la neuroinflammation dans ce modèle de souris Alzheimer, suggérant un effet curatif supérieur de ce polyphénol sur les principales lésions histopathologiques. Ces deux polyphénols ont un effet bénéfique sur les performances cognitives de ces souris.

Conclusion : La viniférine semble pouvoir jouer à la fois un rôle préventif et curatif dans la MA et pourrait être un candidat thérapeutique pertinent pour cette maladie.

Projet soutenu en 2018 :

➤ **Laurent GALINEAU - U1253 - Equipe 3 – 8000€**

Titre : « Evaluation des fonctions motivationnelles dans un modèle de rat de TDAH »

Auteurs : Laurent GALINEAU - U1253 - Equipe 3

Résumé

Les Troubles de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) se caractérisent par des troubles de l'Attention, une Hyperactivité et une Impulsivité dont les substrats neurobiologiques sont encore mal connus. Les études de neuroimagerie clinique suggèrent des anomalies de différents réseaux fronto-striataux, fronto-cérébelleux et réseau du mode par défaut. Des données précliniques acquises au laboratoire suggèrent que des anomalies des réseaux fronto-striataux ventraux régulant la motivation seraient impliquées dans la physiopathologie du TDAH. Notre hypothèse de travail est que les déficits attentionnels du TDAH soient secondaires à des désordres de la motivation. L'objectif de cette étude était (i) d'étudier le comportement motivationnel dans un modèle de rat de TDAH, et (ii) d'étudier si la manipulation de la motivation pouvait améliorer la performance cognitive de ces animaux

Gratifications de M2 obtenues en 2019 :

- **Mohamed JABER – LNEC – Equipe 3 - 1500€** - présenté par **Lucette TOUSSAINT**
Pour l'accueil du stagiaire Mathilde Jousson
Titre : « Combiner les modèles animaux et humains pour mieux caractériser les troubles moteurs chez les patients avec trouble du spectre autistique »

- **Pauline BELUJON – LNEC – Equipe 2 - 1500€** - présenté par **Adélie SALIN**
Pour l'accueil du stagiaire Jérôme Lassegnore
Titre : « Neuroadaptations persistantes dans l'activité cérébrale induites par la prise chronique de cocaïne »

- **Elodie CHAILLOU - UMR PRC – Equipe CNA – 1500€**
Pour l'accueil du stagiaire Cédric Lapouge
Titre : « Impact de l'allaitement artificiel sur la maturation cérébrale »

➤ **Mohamed JABER – LNEC – Equipe 3 - 1500€** - présenté par **Lucette TOUSSAINT**

Titre : « Combiner les modèles animaux et humains pour mieux caractériser les troubles moteurs chez les patients avec trouble du spectre autistique »

Auteurs : Mathilde Jousson¹, Laetitia Fradet², Christel Bidet-Ildes³ & Mohamed Jaber¹.

¹ Université de Poitiers ; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ; Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques-LNEC (INSERM U-1084).

² Université de Poitiers, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut PPRIME (UPR 3346).

³ Université de Poitiers ; Université de Tours ; Centre National de la Recherche Scientifique ; Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CNRS UMR 7295).

Résumé

Selon les derniers critères du DSM 5, l'autisme est une pathologie neurodéveloppementale caractérisée par des troubles de la communication et des interactions sociales et des comportements, des activités ou des intérêts restreints. De manière intéressante, en lien avec des anomalies cérébelleuses, plusieurs études (voir par exemple Papadopoulos et al., 2012; Paquet, Olliac, Bouvard, Golse, & Vaivre-Douret, 2016) ont montré également la présence de troubles moteurs que ce soit au niveau de la motricité globale (posture, marche) ou de la motricité fine (dextérité manuelle). Cependant, ces paramètres moteurs ne sont pas aujourd'hui inclus dans le diagnostic et restent souvent considérés comme secondaires et associés à la pathologie. Pour certains auteurs, ils peuvent pourtant apparaître de manière précoce et même précéder les symptômes cognitifs (Jaber, 2017).

Après avoir rapidement défini l'autisme et ses conséquences, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux troubles moteurs et nous verrons comment nous proposons à travers la combinaison de modèles animaux et humains de mieux évaluer les difficultés motrices et les liens avec les aspects sociaux et les anomalies cérébelleuses.

Nous émettons l'hypothèse que cette approche peut ouvrir une nouvelle voie dans le diagnostic précoce et quantitatif de ces troubles et pourrait permettre de mieux identifier les réseaux neuronaux communs qui sous-tendent les troubles cognitifs et moteurs des TSA.

Références

Jaber, M. (2017). Le cervelet comme acteur majeur dans les troubles moteurs des syndromes autistiques. *L'Encéphale*, 43(2), 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.018>

Papadopoulos, N., McGinley, J., Tonge, B. J., Bradshaw, J. L., Saunders, K., & Rinehart, N. J. (2012). An investigation of upper limb motor function in high functioning autism and Asperger's disorder using a repetitive Fitts' aiming task. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.05.010>

Paquet, A., Olliac, B., Bouvard, M.-P., Golse, B., & Vaivre-Douret, L. (2016). The Semiology of Motor Disorders in Autism Spectrum Disorders as Highlighted from a Standardized Neuro-Psychomotor Assessment. *Frontiers in Psychology*, 7, 1292. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01292>

➤ **Pauline BELUJON – LNEC – Equipe 2 - 1500€ - présenté par Adélie SALIN**

Titre : « Neuroadaptations persistantes dans l'activité cérébrale induites par la prise chronique de cocaïne »

Auteurs : Adélie Salin, Jérôme Lassegnore, Virginie Lardeux, Marcello Solinas et Pauline Belujon

Résumé

La nature chronique de l'addiction à la dopamine a conduit à la notion que la prise chronique de cocaïne induit des neuroadaptations à long-terme et notamment au niveau du système dopaminergique (DA), acteur clé des comportements motivés.

L'abstinence précoce après prise chronique de cocaïne se caractérise par l'émergence d'un état émotionnel négatif alors qu'après une abstinence prolongée, il y aurait une augmentation progressive du « craving » pour la drogue induit par l'abstinence (c.-à-d. une incubation du craving), conduisant une personne vulnérable à la rechute.

Les afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le noyau accumbens (NAc) ont depuis longtemps été considérées comme un site important de neuroadaptations induites par la cocaïne et dans le comportement de recherche de drogue. Plus récemment, de nombreuses études suggèrent que le système dopaminergique nigro-strié jouerait également un rôle clé dans la recherche de drogue et la rechute.

Une étude longitudinale récente d'imagerie PET-scan réalisée en collaboration entre notre unité et Laurent Galigne (Nicolas et al. 2017) a montré que le métabolisme du nucleus accumbens (NAc) et le striatum dorsal (Dst), est affecté de manière différentielle après une courte et une longue période d'abstinence, respectivement.

De manière intéressante, ces travaux ont également montré une activité métabolique altérée du mésencéphale (Aire Tegmentale Ventrale (VTA) ; Substance Noire pars compacta (SNpc)) dont les projections affèrent massivement et directement sur le NAc et le Dst. Toutefois, la résolution de cette technique d'imagerie ne nous a pas permis de mettre en lumière des changements corrélatifs et distincts au sein du système DA (VTA->NAc vs. SNpc-> DSt).

Nous avons donc émis l'hypothèse que des changements d'activité régionaux-temporels des neurones DA de la VTA et la SNc pourraient être associés à des phases précoces et plus avancées de l'abstinence.

Pour tester cette hypothèse, nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires in vivo chez le rat anesthésié pour évaluer les changements d'activité dopaminergique dans la VTA et la SNc lors du sevrage précoce et tardif.

Nos résultats montrent que l'activité DA est altérée uniquement chez les rats ayant eu un accès étendu à l'auto-administration de cocaïne (6h/session) et qu'ils sont régionaux et temporellement dépendants. Plus précisément, tandis que le nombre de neurones DA spontanément actifs dans la SNc semble diminué seulement en abstinence précoce, l'activité DA dans la VTA est réduite de manière constante au cours de l'abstinence, suggérant un rôle prépondérant de l'activité DA de la VTA dans la persistance du comportement de recherche de cocaïne.

➤ **Elodie CHAILLOU - UMR PRC – Equipe CNA – 1500€**

Titre : « Impact de l’allaitement artificiel sur la maturation cérébrale »

Auteurs : C. Lapouge¹, S. Love¹, F. Lévy¹, R. Nowak¹, J.-Y. Ramel², F. Andersson³, L. Barantin³, E. Chaillou¹

¹UMR-PRC, Inra Val de Loire, Nouzilly

²LIFAT, Université de Tours

³Brain, Inserm, Tours

Résumé

Nous avons récemment montré, chez l’agneau âgé de 1 semaine à 4 mois (après sevrage), que l’allaitement artificiel sans mère avait un impact sur le développement de plusieurs structures cérébrales et neuroendocriniennes. En particulier, nous observons des noyaux caudés de plus petit volume, un retard de la différenciation hypophysaire, et un retard de la maturation du chiasma optique chez les agneaux allaités artificiellement sans mère (AA), comparés à des agneaux maternés (AM). Pour poursuivre nos investigations, nous proposons de considérer la maturation dans la globalité de l’encéphale, objet du projet de stage de M2 soutenu par la SFR. Compte tenu des premiers résultats, notre hypothèse est que le développement cérébral des agneaux AA, sera altéré, voire retardé. Plus précisément, nous attendons une croissance cérébrale moins importante chez les agneaux AA.

A partir des images pondérées en T1, des masques d’encéphale ont été segmentés manuellement. A partir de ces masques, la substance grise, la substance blanche et le liquide cébrospinal (CSF) ont été segmentés automatiquement à 1 semaine, 1 et 4 mois afin d’extraire le volume total de l’encéphale et de chacun de ces compartiments.

Les résultats ainsi acquis montrent que les agneaux AA ont un volume d’encéphale supérieur aux agneaux AM. Cette différence est observée pour tous les compartiments tissulaires (substance blanche, grise et liquide cébrospinal) mais n’est significative que pour la substance blanche. Ces résultats suggèrent que les agneaux allaités artificiellement sans mère ont une croissance cérébrale plus importante que les agneaux maternés.

Contrairement à notre hypothèse, nos résultats montrent que l’allaitement artificiel sans mère est associé à une croissance cérébrale globale plus importante comparée à celle d’agneaux maternés. Toutefois, les volumes ainsi mesurés ne renseignent pas sur la densité des différents compartiments tissulaires (substances blanche et grise, CSF). Pour accéder à ces informations, il est nécessaire d’exploiter d’autres modalités d’images, telles que les IRM pondérées en T2 ou en diffusion. De cette manière, nous aurons de nouveaux éléments sur la densité tissulaire et pourrons parfaire l’étude de l’impact de l’allaitement artificiel sans mère sur la structuration et la maturation de l’encéphale ovin.

Posters

Prénom - Nom	Titre du poster	N° du Poster
Chloé BARTHELEMY	Mesure in vivo de la viscoélasticité et de la perfusion des tumeurs cérébrales par ultrasons	P1
Mahé BULOT	Etude du comportement biomécanique du muscle sous contrainte : application à la Sclérose Latérale Amyotrophique	P2
Anna CHAMI	Pathogenicity of TDP-43 fragments in Amyotrophic Lateral Sclerosis	P3
Wanyin CHEN	Evaluation de l'activité anti-tumorale de nouveaux ligands ciblant LINGO-1 pour le traitement des tumeurs cérébrales	P4
Camille DUPUY	Identification de biomarqueurs dans le Trouble de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)	P5
Jean-Michel ESCOFFRE	Ultrasound imaging and therapeutic ultrasound for brain diseases	P6
Chloé FELGEROLLE	Retinal alterations and visual dys-sensibility in the Fragile X syndrome	P7
Hajer KACHOURI	Rôle modérateur de l'activité physique sur le vieillissement de la mémoire épisodique et du raisonnement	P8
Sylvie MAVEL	Central and peripheral metabolomics in a model of depression: biosignatures of drug responder and non-responder mice	P9
Séverine MORISSET LOPEZ	LINGO-1 forms heteromeric complexes: a new signaling platform to regulate myelination and neuronal survival	P10

Titre : « Mesure *in vivo* de la viscoélasticité et de la perfusion des tumeurs cérébrales par ultrasons »

Auteurs : C.Barthelemy⁽¹⁾, M.Bulot⁽¹⁾, S.Beuve⁽¹⁾, I.Zemmoura⁽¹⁾, D.Kouame⁽²⁾, JP.Remenieras⁽¹⁾

¹UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, France.

²IRIT, Université de Toulouse, France.

Résumé

Objectifs

Les gliomes sont des tumeurs infiltrant les tissus du cerveau sain et peuvent être localisées près ou dans les zones fonctionnelles du cerveau. L'IRM et l'échographie utilisés à ce jour pour la chirurgie des gliomes ne permettent pas de visualiser la zone d'infiltration tumorale à partir de laquelle la tumeur récidive. Un autre aspect important dans la prise en charge des tumeurs gliales est leur grade. La vascularisation des gliomes varie en fonction de leur grade histologique (néo-angiogénèse) et peut être observée sur des séquences de perfusion ultrasonore (US).

L'objectif de ce projet est de développer une méthode d'imagerie peropératoire pour aider à la prise en charge chirurgicale des gliomes cérébraux. Dans ce cadre, deux méthodes US sont mises en place : l'élastographie par ondes de cisaillement (SWE) mesurant la viscoélasticité cérébrale et donc indirectement le degré d'infiltration tumorale; et le Doppler de puissance ultrasensible mesurant la vascularisation.

Méthode

Une séquence composée de 3 ondes planes inclinées $[-5^\circ, 0^\circ, +5^\circ]$ obtenues à une fréquence d'image de 3 kHz pendant 1 s a été importée dans un échographe US ultra-rapide. Cette séquence est commandée par un logiciel de recherche (SonicLab V12). Les données acquises sont exportées pour être post-traitées d'une part pour la perfusion. Les signaux sont filtrés par décomposition en valeurs singulières SVD (Eq.1) pour extraire les différentes composantes du signal : le sang (B), le tissu fortement échogène (T) et le bruit (N). Et d'autre part pour l'élastographie SWE (analyse de la dispersion en fréquence de la vitesse de phase $V_c(f)$ de l'onde de cisaillement provoquée par la contrainte transitoire).

Résultats

La Fig. 1.a montre le dispositif pour l'acquisition de données *in vivo* au bloc opératoire du CHRU de Tours lors d'une intervention neurochirurgicale. Après ouverture du crâne, la sonde est positionnée directement sur la zone tumorale du cerveau. La Fig. 1.b présente une image d'un gliome de 5 cm de diamètre. La figure 1.c montre l'image Doppler de puissance ultrasensible de ce gliome après filtrage par SVD. La sensibilité est suffisamment élevée pour visualiser le système vasculaire de la tumeur sans l'utilisation d'un agent de contraste avec une dynamique de 50dB. En élastographie SWE, plusieurs acquisitions sur trois zones (tumeur, péri-tumorale et cerveau sain) sont réalisées. La Fig. 2.a montre la carte du module d'Young E d'un gliome qui varie de 5 à 8 kPa. La zone péri-tumorale est d'élasticité supérieure (de 14 à 20 kPa). La Fig. 2.b

présente la courbe de dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement dans le gliome en fonction de la fréquence. Le milieu tumoral étudié est non dispersif. La vitesse ne varie pas ou peu, de ce fait, la valeur de l'élasticité est constante dans toute la tumeur. En utilisant l'Eq.2 le module d'Young dans cette région d'intérêt vaut 5kPa.

$$S = U\Delta V^* \quad (\text{Eq.1})$$

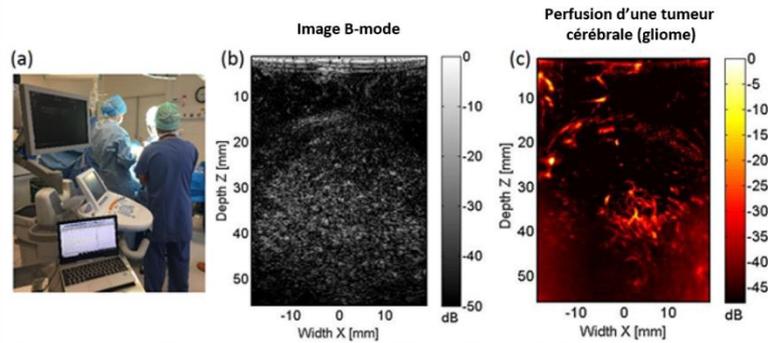


Fig1 : (a) Dispositif pour l'acquisition des données in vivo au département neurochirurgical. (b) Image ultrasonore d'un gliome de 5 cm obtenue par envoi de 3 ondes planes. (c) Image de haute résolution d'une tumeur cérébrale (gliome) obtenue par Doppler ultra-rapide et filtrée à l'aide de la SVD.

$$E = 3\rho V_c^2 \quad (\text{Eq.2})$$

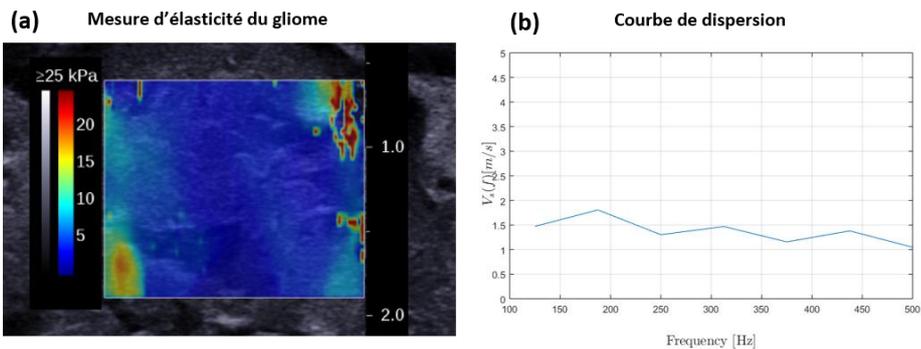


Fig2 : (a) Carte du module d'Young du gliome. (b) Courbe de dispersion mesurant la vitesse de l'onde de cisaillement dans le gliome étudié en fonction de la fréquence.

Titre : « Etude du comportement biomécanique du muscle sous contrainte : application à la Sclérose Latérale Amyotrophique »

Auteurs : M. Bulot⁽¹⁾, C. Barthelemy⁽¹⁾, G. Bacle^(1,2), JM. Gregoire⁽¹⁾, F. Patat⁽¹⁾, JP. Remenieras⁽¹⁾

¹UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France.

²Service de chirurgie orthopédique 1A, Unité de chirurgie de la main et du membre supérieur, CHRU de Tours.

Résumé

Objectifs

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative intervenant chez l'adulte, caractérisée par la mort progressive de motoneurons, et conduisant à une atrophie musculaire, une paralysie, et une insuffisance respiratoire entraînant à terme la mort. Cette dégénérescence est accompagnée d'une succession de dénervation et de ré-innervation qui perturbe les examens d'électromyogramme (EMG). Ce phénomène retarde le diagnostic de la SLA de 12 à 20 mois. L'objectif est de développer une méthode de caractérisation biomécanique du muscle pathologique de la SLA par élastographie par ondes de cisaillement (SWE).

Méthode

Une séquence SWE consistant à l'application d'une contrainte transitoire en profondeur dans le muscle, suivie d'une acquisition ultrasonore à 14 000 images/seconde pendant 3,5 ms a été implémenté dans un échographe ultra-rapide (Aixplorer, Supersonic Imagine, France). Cette séquence d'imagerie rapide permet de suivre, grâce à un algorithme de mesure de Doppler tissulaire, la propagation de la perturbation dans le muscle. Nous nous sommes intéressés à un muscle superficiel, relativement homogène pour que l'onde se propage dans la direction parallèle aux fibres. Ce muscle doit être le seul à être sollicité lors de l'application de la contrainte. Nous avons développé un dispositif (Fig 1.a) permettant de quantifier en temps réel la contrainte volontaire exercée par le muscle *Tensor Digiti Minimi*.

Résultats

Pour un niveau de contrainte donné, nous mesurons l'évolution de la vitesse de phase en fonction de la fréquence (Fig 1.b) dans la bande de fréquence 500Hz-1.5kHz. La vitesse pour une fréquence donnée est obtenue à partir de la mesure de la pente de l'évolution de la phase des ultrasons en fonction de la distance (ligne rouge Fig 1.c). Nous mesurons la dispersion de la vitesse de phase pour plusieurs niveaux de contrainte du muscle (Fig 1.b). La mesure doit se faire à une distance supérieur à la longueur d'onde λ pour s'affranchir d'un effet de champ proche de la source. A basse fréquence, pour de faibles niveaux de contraction, nous respectons cette condition (Fig 1.b). Lorsque le niveau de contrainte augmente, λ augmente et la vitesse mesurée est incorrecte. A haute fréquence, l'amplitude de l'onde diminue par diffraction, mais la mesure reste correcte à bas niveau de contrainte. Lorsque le muscle durcit, la force de radiation a des difficultés à induire une onde de cisaillement (onde S) de rapport signal sur bruit suffisant et la

vitesse mesurée est biaisée (16% de F_{max}). La vitesse de l'onde S pour chaque niveau de contraction est obtenue en prenant la valeur moyenne de chaque courbe dans la bande de fréquence d'analyse. Nous obtenons une courbe réponse élasticité / contrainte linéaire (Fig 1.d) qui sera la base de notre analyse future sur des patients SLA.

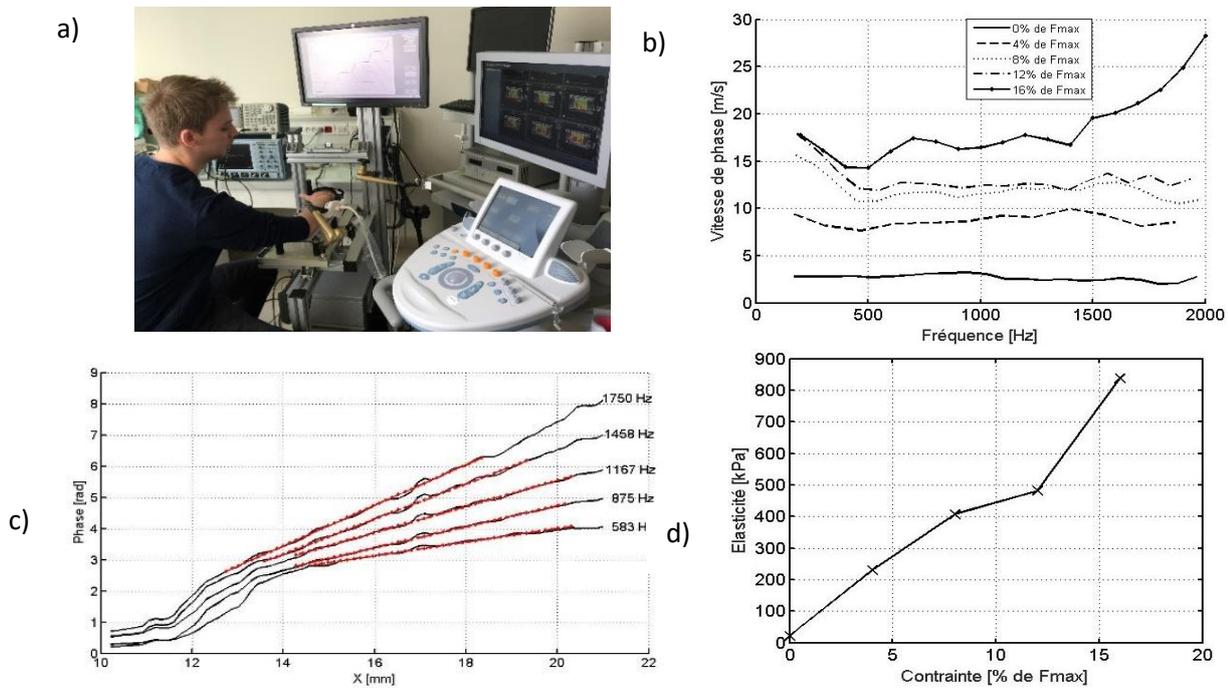


Figure 1 : (a) Dispositif expérimental pour la mesure de l'élasticité du muscle *Tensor Digiti Minimi*. (b) Vitesse de phase en fonction de la fréquence, pour cinq niveaux de contrainte mesurés en pourcentage de la force maximale exercée par le patient. (c) Phase des ultrasons pour un niveau de contrainte donné et cinq fréquences différentes, en fonction de la distance de propagation x . (d) Elasticité en fonction de la contrainte calculée à partir des vitesses de phase de la Figure 1.b.

Titre : « Pathogenicity of TDP-43 fragments in Amyotrophic Lateral Sclerosis »

Auteurs : Anna Chami¹, Rudolf Hergesheimer¹, Philippe Corcia^{1,3}, Christian Andres^{1,2}, Pierre Martineau⁴, Hélène Blasco^{1,2}, Patrick Vourc'h^{1,2}.

¹UMR 1253, iBRAIN, Université de Tours, Inserm, Tours, France.

²CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours, France.

³CHU de Tours, Service de Neurologie, Tours, France.

⁴IRCM, Montpellier, France; Inserm, U896

Résumé

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a progressive and irreversible loss of cortical and spinal motor neurons. The formation of protein aggregates in these motor neurons is involved in the pathogenesis of ALS. Transactivation response (TAR) DNA-binding protein (TDP-43) is identified as a major protein in these aggregates. This nuclear protein is delocalized in the cytoplasm in motor neurons in ALS, where it forms insoluble, ubiquitinated and hyperphosphorylated aggregates.

Post-mortem studies in ALS also identified several truncated forms of TDP-43. Fragment generation appears to be involved in aggregate formation and might increase cytotoxicity. The biochemical properties and the functional roles of these TDP-43 fragments on neurodegeneration remain poorly understood. First we listed the 7 cleavage sites responsible for the truncated forms of TDP-43 identified in post-mortem brains of ALS patients. Interestingly we identified in an ALS patient a new mutation in one of these sites position, p.N291, which is cleaved by an Asparaginyl EndoPeptidase (AEP). The cleavage of TDP-43 at each of the 7 sites resulting in two fragments (N- and C-terminal regions), we cloned the 14 TDP-43 fragments into plasmids. The consequence of their expression on protein aggregation, neurite length and cell viability are studied in motor neuronal cell lines (NSC-34) and in primary cultures of motor neurons. In order to study the pathogenicity of these truncated forms of TDP-43 in relation with aggregation, we searched for intrabodies (scFv) able to bind TDP-43 protein and to prevent protein aggregation. This phage display protocol was done in partnership with the IRCM.

The aim of this study is to provide a better understanding of the role of TDP-43 fragments in the pathophysiology of ALS, and to open new therapeutic perspectives. This research program is part of an ARD2020 program funded by the Centre Val-de-Loire Region and supported by the Labex MablImprove.

Titre : « Evaluation de l'activité anti-tumorale de nouveaux ligands ciblant LINGO-1 pour le traitement des tumeurs cérébrales »

Auteurs : Wanyin Chen, Anthony Guillemain, Lauren Blot, Fabienne Fasani, Esther Kellenberger, Frédéric Bihel, Alexandra Bogéas, Marie-Pierre Junier, Martine Decoville, Catherine Grillon and Séverine Morisset-Lopez

1 Centre de Biophysique Moléculaire, Cibles pharmacologiques et biomarqueurs, CNRS UPR 4301, rue Charles Sadron, 45071 ORLEANS Cedex 01

2 Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200 - Labex Médalis, 74 route du Rhin, 67400 Illkirch

3 INSERM UMR 8246, équipe Plasticité Gliale, 7 quai Saint Bernard, 75 252 PARIS CEDEX

Résumé

Les glioblastomes (GBM) sont les formes les plus agressives de tumeurs gliales. Les traitements comprennent de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, qui conduisent à une survie médiane des patients n'excédant pas 15 mois. Avec une incidence d'environ 5 à 8 cas pour 100 000 habitants par an, les glioblastomes représentent les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez l'adulte. Les traitements actuels de ces tumeurs sont très limités et ont été décevants car les tumeurs deviennent résistantes aux traitements. Donc, l'identification d'autres cibles pharmacologiques régulant les voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire pourrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques. Notre projet vise à explorer le rôle de la protéine LINGO-1 dans la physiopathologie de ces cancers, qui est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des LRIG (Leucine Rich and Immunoglobulin domain) et exprimée dans les cellules gliales. Plusieurs arguments montrent que LINGO-1 pourrait être une cible particulièrement intéressante et encore largement inexploitée dans le traitement des cancers. Notre projet s'appuie sur des travaux antérieurs de l'équipe et sont basés sur : 1) des données transcriptomiques issues de tumeurs humaines qui montrent une corrélation entre des taux élevés de LINGO-1 et une augmentation de la survie des patients atteints de glioblastomes ; 2) des données pharmacologiques qui montrent que des molécules chimiques ciblant LINGO-1 possèdent des propriétés antitumorales.

Dans cette étude, nous avons évalué l'activité anti-tumorale de nouvelles molécules chimiques ciblant LINGO-1 sur différentes lignées de glioblastomes. Ainsi, nous avons montré que nos composés sont capables d'inhiber la prolifération des cellules tumorales et de ralentir, voir de tuer des cellules souches tumorales issues de GBM humain. Nous avons ensuite recherché et étudié les voies de signalisation impliquées dans l'effet de ces ligands. L'utilisation du Pathscan®EGFR signaling antibody array kit (Cell signaling Technology), nous a permis de montrer une dérégulation de l'expression et/ou du niveau de phosphorylation de plusieurs protéines connues pour être impliquées dans la voie de l'EGFR dont les kinases Akt, MEK1/2 et Erk1/2. Ces données ont pu être confirmées par des analyses de Western Blot. Enfin, nous avons pu montrer que nos composés diminuent la migration cellulaire et l'angiogenèse. Compte tenu de ces résultats, nous envisageons d'étudier maintenant leur activité anti-tumorale in vivo dans un modèle de greffe orthotopique de GBM chez la souris.

Mot clés : Glioblastome, signalisation EGFR, LINGO-1, molécules chimiques

Titre : « Identification de biomarqueurs dans le Trouble de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) »

Auteurs : Camille Dupuy¹, Patrick Emond^{1,2,3}, Antoine Lefevre^{1,3}, Sylvie Bodard¹, Pierre Castelnau^{1,2} et Laurent Galineau¹

¹ UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

² CHRU Tours, Tours, France

³ PST-ASB, Université de Tours, Tours, France

Résumé

Le Trouble Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) est un trouble du neuro-développement hétérogène touchant 3 à 5% des enfants scolarisés et caractérisé par un déficit d'attention, une hyperactivité et une impulsivité. Actuellement le diagnostic se fait principalement à l'aide de tests cognitifs avec un risque non négligeable d'erreurs diagnostiques. A l'heure actuelle aucune étude ne propose un/des biomarqueurs fiable(s) du TDAH. L'identification de biomarqueurs reste donc un défi important pour le diagnostic précoce et le suivi thérapeutique adapté des patients. Associé à la recherche de biomarqueurs circulants, l'étude du métabolisme central est déterminante pour mieux comprendre la physiopathologie du TDAH. A ce titre, l'utilisation de modèles animaux est pertinente pour étudier le métabolome cérébral. Le modèle de rat le mieux caractérisé et le plus utilisé est la souche SHR/NCrl comparée à la souche témoin WKY/NHsd.

L'objectif de cette étude est d'identifier des biomarqueurs métaboliques, au niveau central et périphérique, chez des rats SHR/NCrl. Pour cela, dix régions cérébrales ont été prélevées, ainsi que des prélèvements périphériques (sang, urines et fèces), puis analysés en LC-HRMS. Les données obtenues ont été traitées par des analyses multivariées, univariées et les voies métaboliques discriminantes ont été recherchées.

Cette étude permet de montrer une discrimination entre les deux souches basée sur leur métabolisme. L'analyse de voies permet en effet de différencier deux réseaux fonctionnels : le réseau ventral limbique et le réseau dorsal cognitif. De plus, l'altération statistiquement significative de voies métaboliques communes est retrouvée dans les régions cérébrales et les compartiments périphériques.

A l'avenir, des études de métabolomiques sur des échantillons périphériques cliniques (urines et sang) vont être réalisées afin de mieux caractériser ce trouble sévère et fréquent.

Titre : « Ultrasound imaging and therapeutic ultrasound for brain diseases »

Auteurs : J.P. Remenieras, J.M. Escoffre, A. Presset, T. lazourène, F. Perrotin, F. Patat, A. Bouakaz
UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

Résumé

Our research group aims to develop and validate new imaging and therapy strategies based on the use of ultrasound. The applications of this research focus on brain pathologies as well as on other pathologies where the ultrasound modality offers a high clinical potential.

Our research activities are indeed multidisciplinary and dictated by clinical needs. They are based on ultrasound theoretical bases (propagation and generation of ultrasound waves, signal processing, interaction of ultrasound with complex biological media) and extensive experimental potential (instrumentation, analog and digital electronics). This research continues to develop novel imaging-guided therapeutic technologies for intracerebral drug delivery (a process called sonoporation) and localized neuromodulation. These original therapeutic approaches are evaluated to treat different psychiatric and neurodegenerative pathologies. In parallel, innovative imaging techniques are developed, based on novel methods of brain elastography and perfusion. We will show you four examples of our work in ultrasound imaging and therapeutic ultrasound for brain diseases:

- Ultrasound imaging-guided surgery of glioblastoma;
- Ultrasound diagnostic of utero-placental disorders;
- Acoustically-mediated BBB opening for drug delivery;
- Ultrasound neuromodulation for the treatment of depression.

Titre : « Retinal alterations and visual dys-sensibility in the Fragile X syndrome »

Auteurs : Felgerolle C², Hébert B², Pâris A², Ardourel M², Rossignol R², Bazinet A², Meyer-Dilhet G², Menuet A², Pichon J², Ranchon-Cole I³, Briault S^{1,2*} & Perche O^{1,2*}
1 CHR Orléans, Service de Génétique, Orléans ; 2 UMR7355 CNRS Université Orléans, Orléans ; 3 UMR INSERM 1107, Clermont-Ferrand ;
*Co-Dernier Auteurs

Résumé

Fragile X syndrome (FXS) is the most common monogenic intellectual disability (ID) in men (1/4000 births). In addition to ID, patients present autism-like spectrum disorders as well as sensory disturbances, including impaired visual functions. Indeed, they display a decreased sensitivity to contrasts, textures and motions. FXS is caused by the absence of the FMRP protein, RNA binding protein involved in the regulation of neuronal and glial proteins' translation, due to the silencing of the FMR1 gene. Consequently, the loss of FMRP induces cerebral molecular and cellular abnormalities leading to structural and functional synaptic abnormalities. This cerebral phenotype is considered as the origin of the clinical phenotype of ID, but also of the anomalies of visual functions since it concerns cerebral structures responsible for visual integration.

However, we have shown that in physiological conditions *Fmrp* is also expressed in the retina, the key structure of the visual system responsible for visual perception. As the retina is a sensory nervous tissue with the same embryologic origin than brain, the loss of *Fmrp* also impacts this "peripheral" part of the visual system. We have recently shown that the retina of the murine model of the FXS (the *Fmr1* KO mouse) displays protein deregulation as well as neuronal immaturity similar to those observed in brain, leading to major electrophysiological alterations. Besides, this retinal phenotype is settled at birth, and remains stable until the adulthood. Moreover, the behavioral response of *Fmr1* KO mice to several visio-spatial tests, involving both perception and integration of visual stimuli, is impaired.

Thus, the whole of our results indicates that the "peripheral" part of the visual system as well as its central part are altered, giving rise to impairments in visual abilities. We provide evidence that altered peripheral perception is a crucial component of the sensory processing defects of *Fmr1* KO mice. Both peripheral and central dys-sensitivity are involved in sensorial defect in the FXS pathology, therefore it becomes necessary to understand the involvement of each of these two parts in the visual clinical phenotype.

Titre : « Rôle modérateur de l'activité physique sur le vieillissement de la mémoire épisodique et du raisonnement »

Auteurs : Hajer Kachouri¹, Lucie Angel, Séverine Fay, and Michel Isingrini

¹Centre de Recherche sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) – Université de Tours UMR CNRS 7295 – Université de Tours

Résumé

Des études ont montré que l'activité physique (AP) est susceptible de modérer positivement les effets du vieillissement cognitif [1] notamment en agissant sur les mécanismes cérébraux d'adaptation liés à l'âge. Notre étude a pour objectif de vérifier si la fréquence hebdomadaire d'AP modère positivement l'effet du vieillissement sur la mémoire et le raisonnement, indépendamment du sexe et du niveau culturel des participants indexé par leur niveau d'études et de vocabulaire.

214 participants âgés de 20 à 80 ans ont été répartis en quatre groupes d'âge. Ces quatre groupes ont également été divisés en deux sous-groupes selon leur fréquence d'AP hebdomadaire (fréquence élevée : 2 à 4 fois par semaine, fréquence faible : de 0 à 1 fois par semaine). Les performances de mémoire ont été testées à l'aide d'une tâche de rappel libre et les performances de raisonnement à l'aide du test de Cattell.

Les résultats montrent de moindres performances avec l'avancée en âge et lorsque la fréquence d'AP est faible. Ils révèlent aussi que l'effet du vieillissement sur le rappel et le raisonnement est moins important chez les adultes âgés qui pratiquent une AP hebdomadaire avec une fréquence plus élevée. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle la fréquence de la pratique hebdomadaire d'une AP permet de réduire l'effet négatif du vieillissement sur la mémoire et le raisonnement. Ils contribuent également à renforcer l'idée plus générale que l'AP constitue un facteur de réserve indépendant jouant un rôle protecteur contre le vieillissement cognitif.

Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 14 (2), 125-130.

Mots-Clés : Activité physique, mémoire épisodique, raisonnement, vieillissement, réserve cognitive

Titre : « Central and peripheral metabolomics in a model of depression: biosignatures of drug responder and non-responder mice »

Auteurs : Sylvie Mavel¹, Antoine Lefèvre², Marc Legrand¹, Laurent Galineau¹, Lydie Nadal-Desbarats^{1,2}, Catherine Belzung¹, Patrick Emond^{1,2}

¹ UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

² Université François-Rabelais, PPF Analyse des Systèmes Biologiques (ASB), 10 Bv Tonnellé, 37044 Tours, France

Résumé

Major depressive disorder is a heterogeneous disorder with a wide spectrum of symptoms leading to disability, suicide and physical disorders. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are ones of the most commonly used drugs of treatment of depression. For unknown reasons, a great number of patients do not show any improvement during drug treatment (30-40%). The underlying molecular mechanisms of depression remain unknown. To improve knowledge of pathophysiology and to search biomarkers to help prognostic of antidepressant treatment response in patient, we employed a LC-HRMS metabolomics approach in a BALB/c induced mouse model of depression to investigate metabolic changes in 6 specific brain regions, after 5 weeks with a fluoxetine treatment. From 770 cumulated targeted metabolites, 68 discriminant Variable Importance in Projection (VIP) were shown to discriminate vehicle-treated group from drug responder and non-responder mice, after OPLS-DA. This central metabolomics approach is completed by a peripheral analysis through plasma analysis. A less robust OPS-DA model was obtained, but 27 discriminant metabolites (over 197 robustly analyzed) were altered in plasma. Comparison of central VIP with peripheral VIP leads to 7 common metabolites. This study shows the complementary of these two compartments, i.e. cerebral and plasma metabolome.

From this, specific brain regions shown particular metabolism which could explain some aspects of the depressive pathophysiology and some biomarkers could be proposed to anticipate antidepressant treatment response.

Titre : « LINGO-1 forms heteromeric complexes: a new signaling platform to regulate myelination and neuronal survival »

Auteurs : Anthony Guillemain¹, Yousra. Laouarem², Dora Stefok¹, L. Cobret¹, L. Blot¹, and E Traiffort² and S Morisset-Lopez,

¹Center for Molecular Biophysics, CNRS, UPR 4301, ORLEANS, France; ² Diseases and Hormones of the Nervous System - U1195, INSERM, University Paris-Sud/Paris-Saclay, Kremlin-Bicêtre, France.

Résumé

LINGO-1 is a single transmembrane protein displaying a large extracellular region consisting in 12 LRR motifs (leucine-rich repeat) and one Immunoglobulin domain. LINGO-1 is selectively expressed in brain and spinal cord in both oligodendrocytes (OLs) and neurons. It is characterized as a negative regulator of neuronal survival, axonal regeneration and OL precursor cell (OPC) differentiation into mature myelinating OLs. Molecular mechanisms involved in these processes implicate a ternary receptor complex comprised of LINGO-1, the p75 neurotrophin receptor and the Nogo Receptor (NogoR) that bind several myelin associated inhibitors. Consequently, it was shown that the blockade of LINGO-1 functions using anti-LINGO-1 antibodies (LINGO-1-Fc) or its dominant negative form (DN-LINGO-1) increases neuronal and oligodendroglial survival, axonal growth and myelination. In the last decade, dysregulation of LINGO-1 expression and signaling was reported in a wide range of neurological and psychiatric disorders, underlying the interest of LINGO-1 as a novel therapeutic target for these diseases. Interestingly, three homologs of LINGO-1 named LINGO-2, LINGO-3 and LINGO-4 have been described, however, their relative expression and functions remained unexplored.

In this study, we show by in situ hybridization and quantitative PCR analysis that LINGO homologs are differentially expressed in the central nervous system and that each LINGO possessing a specific and partially overlapping expression pattern. Using biochemical methods, we demonstrated that LINGO proteins form homo- and hetero-complexes not only in heterologous systems but also in cortical neurons. In addition, BRET (bioluminescence resonance energy transfer) analysis allowed us to demonstrate that LINGO proteins can physically interact with each other's with a relatively similar affinity in order to form these oligomeric states. Considering the role of LINGO-1 signaling in pathophysiology, its ability to form constitutive heteromeric complexes reveals a new level of complexity in its signaling and opens the way for new strategies to achieve diverse and nuanced LINGO-1 regulation.

