



Journée Scientifique

Mardi 29 Mai 2018

Extension Faculté de Médecine de Tours – site de La Riche.

Programme Journée Scientifique de la SFR

29 Mai 2018 – 9h00 à 18h00

Extension Faculté de Médecine de Tours – site de La Riche

10 Rue Emile Aron - 37520 La Riche

9h00-9h30 : Accueil

9h30-9h45 : Introduction

9h45 : début de présentation des équipes de la SFR

9h45 : EA 2114 PAVeA (Tours) : « Psychologie des Ages de la Vie et Adaptation » - Valérie Pennequin

10h : EA 6300 LIFAT (Tours) : « Laboratoire d'informatique Fondamentale et Appliquée de Tours »
- Jean-Yves Ramel

10h15-11h : UMR Inserm U1253, Imagerie et Cerveau (Tours) : Catherine Belzung

- 10h15 : « **Psychiatrie Neurofonctionnelle** » - Frédérique Bonnet-Brillault et Wissam El Hage
- 10h30 : « **Neurogénomique & Physiopathologie neuronale** » - Frédéric Laumonier
- 10h45 : « **Imagerie, Biomarqueurs & Thérapie** » - Patrick Emond et Ayache Bouakaz

11h-12h30 : UMR 7295 CeRCA « Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage » (Tours - Poitiers) : Nicolas Vibert

- 11h00 : **EXSECO « Exercice, sensorimotricite, cognition »** - Christel Bidet-Ildei
- 11h15 : **CoALa « Communication et Acquisition du Langage »** - Sandrine Gil
- 11h30 : **SoCog « Équipe Cognition Sociale »** - Armand Chatard
- 11h45 : **Ecriture « Équipe Ecriture »** - Thierry Olive
- 12h00 : **VIME « Vieillesse et Mémoire »** - Séverine Fay
- 12h15 : **DysCo « Dysfonctionnement de la Mémoire »** - Sandrine Kalenzaga

12h30-13h45 : Pause déjeuner

13h45 14h30 : UMR Inserm U1084, LNEC (Poitiers) : “ Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques » - Mohamed Jaber

- 13h45 : « Thérapies cellulaires dans les pathologies cérébrales » - Afsaneh Gaillard
- 14h00 : « Neurobiologie et neuropharmacologie de l’addiction » - Marcello Solinas
- 14h15 : « Neurobiologie des Réseaux Neuronaux » - Pierre-Olivier Fernagut

14h30-14h45 : UMR 7311 ICOA (Orléans) : « Institut de Chimie Organique et Analytique » - Pascal Bonnet

- Axe Innovation Thérapeutique et Diagnostique : Sylvain Routier

14h45-15h : EA 3808 NEUVACOD (Poitiers) : " Unité neurovasculaire et troubles cognitifs " – Guylène Page

15h-15h45 : UPR 4301 : CBM (Orléans) : « Centre de Biophysique Moléculaire » - Eva Jakab-Toth

- 15h00 : « Signalisation cellulaire » - Hélène Bénédicti et Alain Legrand
- 15h15 : « Cibles pharmacologiques et biomarqueurs » - Séverine Morisset-Lopez et Patrick Baril
- 15h30 : “ Complexes métalliques et IRM » - Eva Jakab-Toth

15h45-16h : pause-café

16h-17h15 : UMR 7247 PRC (Tours) : « Physiologie de la Reproduction et des Comportements » - Florian Guillou

- 16h00 : **CNA** « Comportement, Neurobiologie, Adaptation » - Raymond Novak
- 16h15 : **NMR** « Neuroendocrinologie Moléculaire de la Reproduction » - Hugues Dardente
- 16h30 : **MiDyNNet** « Microenvironnement et Dynamique des Réseaux Neuroendocrines » - Anne Duittoz
- 16h45 : **NICS** « Neuroendocrinologie des Interactions et Comportements Sexuels » - Matthieu Keller
- 17h00 : **NHyRVana** « Néogénèse Hypothalamique, Rôles, Variations et perturbations endocrines » - Martine Migaud

17h15-17h45 : UMR 7355 : INEM (Orléans) : « Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires » - Valérie Quesniaux

- 17h15 : « Neurogénétique » - Sylvain Briault
- 17h30 : « Neurotoxicité et Développement » - Stéphane Mortaud

17h45 : Conclusion - fin de journée

Sommaire

Présentation des posters

Nom	Titre du poster	N° du Poster
Alibran Emilie	ERP correlates of brain reorganization of episodic memory throughout the adult lifespan	P1
El Mamoune Kahina	Is MRI suitable to study the central effect of gonadal steroids during the oestrus cycle in ewes?	P2
Grégoire Coline	How good is verbal short-term memory? Exploring individual differences in young and older adults through a phonological similarity gradient in a STM probe recognition paradigm.	P3
Guerrero Lina	Connaissances et contrôle exécutif : rôle modérateur des effets de l'âge sur la mémoire épisodique	P4
Kachouri Hajer	Role modérateur de l'activité physique sur le vieillissement de la mémoire épisodique et du raisonnement	P5
Maurel Cindy	Etude du gène <i>TARDBP</i> et de l'agrégation de la protéine TDP-43 dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : un rôle pour la SUMOylation	P6
Reverchon Flora	Serotonin 5-HT ₇ receptor: new ligands with anti-nociceptive properties.	P7

Titre : ERP correlates of brain reorganization of episodic memory throughout the adult lifespan

Auteurs : Emilie Alibrand¹, Badiâa Bouazzaoui¹, Lucie Angel¹, Charlotte Froger¹, Marie Gomot², Michel Isingrini¹

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA)
Université de Tours, Université de Poitiers, CNRS : UMR7295

2 : UMRS 'Imaging and Brain', INSERM U930, Université de Tours, *Inserm : U930*
INSERM U 930 - Centre de Pédiopsychiatrie CHU Bretonneau - 2 Bd Tonnellé 37044 Tours
Cedex 9 - France

Résumé : The main aim of this study was to characterize the age-related evolution of the ERP correlates of successful retrieval in order to tackle the neural reorganization patterns associated with this episodic retrieval. We thus examined the evolution of the ERP old/new effect across the adult lifespan, through five groups, from 21 to 70 years old, equalized on their memory performance, thanks to a word-stem cued-recall task. This procedure makes it possible to examine the evolution of age-related changes in brain organization during adulthood, and to specify the age onset of these changes. Results provide a confirmation of the hypothesis that aging is associated with major changes in brain functioning. These changes appeared consistent with both the HAROLD and PASA hypotheses, which postulate an age-related reduction of hemispheric asymmetry, and a shift from posterior to anterior areas, respectively. What is notable is that these patterns of brain reorganization are not specific of older stage of life since they begin to develop very early in the adult life, both around thirties, and the shift toward frontal regions strengthens in the sixties.

Key-words : adult lifespan, aging, episodic memory, event-related potentials, old/new effect, reorganization

Titre : Is MRI suitable to study the central effect of gonadal steroids during the oestrus cycle in ewes?

Auteurs : Kahina El mamoune^{1,2}, Laurent Barantin³, Hans Adriaensen¹, Yves Tillet¹.

1: UMR 0085 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRA, F-37380, Nouzilly, France

2: Siemens Healthcare SAS, Saint Denis, France

3: UMR 1253 iBrain, INSERM, Université de Tours, Tours, France

Résumé : Neuroendocrine control of reproduction results in permanent interactions between central nervous system and gonadal steroids feedback. In female, gonadal steroids (estradiol, progesterone) play an important role in the control of the preovulatory surge of GnRH, through their actions on different neuronal populations. The aim of this work is to use *in vivo* Magnetic Resonance Imaging (MRI) to examine modifications of neuronal networks induced by gonadal steroids. Indeed, MRI techniques make it possible to have various types of *in vivo* image contrasts, providing several information on structural, functional and metabolic aspects of the brain. We conducted a study in ovariectomized ewes treated with steroids implants to mimic artificial oestrus cycle (n=9). Four MRI sessions were performed during the oestrus cycle: before treatment, before and after preovulatory surge and at the end of the luteal phase. This study includes the use of anatomical high-resolution T1-weighted imaging to investigate morphology and texture analyses, multi-contrast imaging for T1 and T2 mapping. We also used single voxel Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) and Diffusion-Weighted MRI (DWI) acquisitions to examine metabolic and structural changes. Our first results show specific variations of MRI parameters in different structures known to play a role in the control of the preovulatory surge like the mediobasal hypothalamus and the preoptic area, in agreement with previous immunohistochemical data. This study demonstrates that *in vivo* MRI methods are suitable to detect subtle changes of the neuronal networks involved during oestrus cycle in ewes.

Mots-clés : oestrus cycle, ewes, sex hormones, neuroimaging, MRI, neuronal plasticity.

Titre : How good is verbal short-term memory? Exploring individual differences in young and older adults through a phonological similarity gradient in a STM probe recognition paradigm.

Auteur(s) : Grégoire Coline¹, Fay Séverine¹

¹: Cognition and Learning Research Unit, Team “Aging and Memory”, UMR-CNRS 7295, University of Tours, France.

Résumé : Short-term memory (STM) precision is defined as the resolution at which items are stored in STM. It has to be distinguished from STM capacity which is characterized by a binary dimension: items are recalled or forgotten (Joseph et al., 2015). STM precision refers to the notion that all items are available in memory, but their representations vary in terms of accuracy of representation. Few studies have considered verbal STM precision and none of them has investigated STM precision from a lifespan perspective. The present study assessed individuals’ sensitivity to gradients of phonological similarity between target and probe items in a short-term recognition task. We further aimed to investigate the quality of STM precision during aging.

A STM probe recognition paradigm was used. Groups of young and elderly adults were presented auditory lists of 6 words. After a short delay, probes identical to one of the words in the list or negative but phonologically close probes were presented the participants’ recognition responses were recorded.

Using an ANOVA, we observed very strong evidence for a graded influence of phonological similarity on STM probe recognition. We observed no significant age effect on STM precision, which suggests that phonological precision as assessed by probe recognition is stable across adulthood.

This study suggests that phonological similarity is a useful variable for the investigation of the concept of precision in verbal STM. It further indicates that the precision of verbal STM coding is preserved in aging, at least as regards the precision at the phonological level.

Keywords (3): Short-term memory; Precision; Aging.

Titre : Connaissances et contrôle exécutif : rôle modérateur des effets de l'âge sur la mémoire épisodique

Auteurs : Guerrero-Sastoque, L. ; Bouazzaoui, B. ; Angel, L. ; Fay, S. ; Gombart, S. ; Alibrant ; Isingrini, M

CNRS, UMR 7295 CeRCA Université François-Rabelais de Tours, Université de Poitiers

email : lina.guerrero@univ-tours.fr

adresse postale : CeRCA, équipe 'Vieillessement et Mémoire' Département de Psychologie, 3, rue des Tanneurs, 37000 Tours

Résumé : Différentes fonctions cognitives pourraient constituer des ressources protectrices du vieillissement cognitif. Cette étude s'intéresse particulièrement au rôle des connaissances et du contrôle exécutif (CE) en tant que ressources cognitives susceptibles de moduler les effets de l'âge sur la performance dans deux types de tâches de mémoire épisodique.

49 adultes jeunes et 49 adultes âgés ont participé à l'étude. Leur mémoire épisodique a été évaluée à l'aide des tâches de rappel indicé et de reconnaissance, leur niveau de connaissances par un test de vocabulaire (Mill Hill) et leur niveau de CE par un test de fluence verbale (ELFT). Les résultats montrent que les performances aux tests de mémoire sont plus élevées chez les adultes jeunes par rapport aux adultes âgés, confirmant le déclin mnésique lié à l'âge. Les niveaux de connaissances et de contrôle exécutif influencent de façon positive la performance dans les deux types de tâches et cet effet est maintenu au cours du vieillissement. Néanmoins, les analyses GLM indiquent des profils de modulation des effets de l'âge différents selon la tâche de mémoire. En effet, pour le rappel indicé, l'effet de l'âge est modéré uniquement par le CE, les participants âgés ayant un haut niveau de contrôle présentent un moindre déclin lié à l'âge. Pour la reconnaissance, l'effet de l'âge est modéré uniquement par le niveau de connaissances, indiquant que les performances des adultes âgés ayant un niveau de connaissances élevé déclinent moins vite.

Les connaissances et le contrôle exécutif constituent des ressources cognitives impliquées dans les mécanismes de protection contre les effets du vieillissement de la mémoire épisodique. Toutefois, la nature de cette protection dépend principalement des processus spécifiques sur lesquels reposent les tâches de mémoire épisodique.

Mots clés : Vieillessement, mémoire épisodique, connaissances, contrôle exécutif, différenciation préservée, préservation différentielle.

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

Auteurs : Hajer Kachouri*1, Lucie Angell1, Séverine Fay1, and Michel Isingrini1
1Centre de Recherche sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) – Université de Tours
UMR CNRS 7295 – Université de Tours: 3 Rue des Tanneurs, 37000 Tours, France

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-Cles: Activité physique, mémoire épisodique, raisonnement, vieillissement, réserve cognitive

*Intervenant

Titre : Etude du gène *TARDBP* et de l'agrégation de la protéine TDP-43 dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : un rôle pour la SUMOylation

Auteurs : Cindy Maurel¹, Anna Chami¹, Rose-Anne Thépault¹, Sylviane Marouillat¹, Céline Brulard¹, Hélène Blasco^{1,2}, Philippe Corcia^{1,3}, Christian Andres^{1,2}, Patrick Vourc'h^{1,2}

Affiliation : ¹UMR INSERM U930, Université François-Rabelais, 37032 Tours, France. ²CHRU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, 37044 Tours, France. ³CHRU de Tours, Service de Neurologie, 37044 Tours, France.

Mots-Clefs : TDP-43, SUMOylation, agrégation, génétique, SLA

Résumé : La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par la présence d'agrégats protéiques dans le cytoplasme des motoneurons en dégénérescence. Une trentaine de gènes sont impliqués dans les formes familiales de la SLA. Les plus fréquemment mutés étant les gènes *C9ORF72*, *SOD1* et *TARDBP*.

Nous avons tout d'abord étudié par séquençage NGS ces 30 gènes dans une cohorte de patients SLA. Nous avons mis en évidence, pour la première fois, la présence d'une nouvelle mutation hétérozygote p.N259S dans le domaine RRM2 (RNA recognition domain 2) de la protéine TDP43 codée par le gène *TARDBP* chez un patient présentant une forme rapide de SLA. L'expression de cette forme mutée de TDP-43 dans une lignée motoneuronale de souris (NSC34) et dans des motoneurons de moelle épinière d'embryons de souris était associée à la formation d'agrégats cytoplasmiques riches en protéine TDP-43. De tels agrégats constituent une des caractéristiques de la maladie [1].

Les mécanismes conduisant à la formation d'agrégats riches en protéines TDP-43 sont encore très mal compris. Nous avons récemment montré l'implication du mécanisme post-traductionnel de SUMOylation dans la formation d'agrégats riches en protéines SOD1 mutée. Nous nous sommes donc intéressés au rôle de ce mécanisme de SUMOylation dans la formation des agrégats riches en TDP-43 présents chez plus de 90% des patients SLA, qu'ils soient porteurs ou non d'une mutation dans le gène *TARDBP* qui la code. Nous avons surexprimé des protéines GFP-TDP43 sauvage (WT) ou GFP-TDP43^{K136R} mutée pour son unique site de SUMOylation, dans des mêmes modèles cellulaires. Les cellules exprimant GFP-TDP43^{WT} présentaient, comme attendu, des agrégats protéiques dans le cytoplasme. De manière très intéressante, nous avons observé que les cellules GFP-TDP43^{K136R} présentaient au contraire des agrégats nucléaires. La surexpression de cette forme mutée était également associée à la présence de neurites de plus longue taille et à une réduction de toxicité, en comparaison à la condition GFP-TDP43^{WT}. Ces résultats suggèrent un rôle important de la voie de la SUMOylation dans la régulation du transport nucléo-cytoplasmique de TDP-43 et confortent l'idée de l'implication de cette voie dans la formation des agrégats protéiques cytoplasmiques dans la SLA.

Ces découvertes de la 1^{ère} mutation du domaine RRM2 de TDP-43 et d'un changement de localisation nucléo-cytoplasmique des agrégats riches en TDP-43 suite à la mutation de son unique site de SUMOylation, renforcent les liens entre cette protéine de liaison aux ARN et les

perturbations du métabolisme des ARN et de l'homéostasie des protéines qui sont de plus en plus documentés dans la maladie.

1. Maurel C, et al (2017) Mutation in the RRM2 domain of TDP-43 in Amyotrophic Lateral Sclerosis with rapid progression associated with ubiquitin positive aggregates in cultured motor neurons. Amyotroph Lateral Scler Front Degener 1–3.

Titre : Serotonin 5-HT7 receptor: new ligands with anti-nociceptive properties.

Auteurs : Flora Reverchon, Chayma ElKhamlichi, Arnaud Menuet, Elodie Robin, Emmanuel Deau, Andrzej Bojarski, Franck Suzenet, Gérald Guillaumet and Séverine Morisset-Lopez

Résumé : Serotonin receptors are highly heterogeneous and are classified in seven classes of receptors (5-HT1-5-HT7) that comprise at least 15 subtypes. With the exception of the 5-HT3 which is a ligand-gated ion channel, all others are G-protein coupled receptors (GPCRs) with each family sharing structural, pharmacological and transductional characteristics. 5-HT receptors are known to be implicated in the regulation of several psychiatric and neurological disorders. Interestingly, recent data support the idea that 5-HT7 receptors agonists might have potential therapeutic interest for the treatment of chronic pain. However, most available 5-HT7 agonists have a low selectivity and an insufficient biodisponibility. Our goal is to design selective and potent 5-HT7 agonists and to characterize their pharmacological profile both *in vitro* and *in vivo*.

Pharmacomodulation studies performed by the team of Pr Guillaumet and Suzenet (ICOA, Orléans) associated with pharmacological studies conducted by the team of Pr Bojarski (PANS, Poland) allow us to select new potent and selective 5-HT7 compounds. Considering the 5-HT7 receptor implication in pain, we investigated the anti-nociceptive properties of these compounds in different behavioral tests. We showed that systemic administration of the new 5-HT7 ligands decreased pain behavior. Interestingly, in the formalin pain model, whereas 5-CT, a reference agonist, decreased nociceptive behavior for both early and the late phases after injection of formalin, a new compound decreased pain only in the second phase, suggesting selective roles of this 5-HT7 compound in spinal levels. To understand the molecular bases of this effect, we performed functional *in vitro* characterization of these compounds by studying various 5-HT7 downstream signaling. We defined their agonist, inverse agonist or antagonist activity by measurement of cAMP level using BRET or TR-FRET methods (Lance®, Perkin Elmer) in HEK cells stably expressing 5-HT7 receptor. We also investigated their ability to activate other 5-HT7 receptor downstream signaling. Our results demonstrate that some molecules can engage different transducer–effector systems. These mechanisms may underlie their benefic effect on pain state.