



Programme de la Journée Scientifique de la SFR/SaNeC
17 juin 2024 – 09h00 à 16h00
Université de Tours – Site La Riche
10, rue Emile Aron – Amphi Pantagruel
37520 La Riche

9h00-9h30 : Accueil Café

9h30-9h40 : Introduction

Marie Gomot et Laurence Taconat

- **9h40 -11h00 : Axe 1-> Développement et vieillissement : cerveau et comportement**

Modératrices : Sandrine Kalenzaga (CeRCA/Poitiers) et Célia Maintenant (Pavéa/Tours)

- **09h40 : Romain Tisserand (CeRCA /Poitiers)** ‘Effet du vieillissement sur les mécanismes de rattrapage de l’équilibre ‘
- **10h00 : Coline Grégoire (CeRCA/Poitiers)** ‘Résistance à l’interférence verbale et visuelle : une investigation en neuroimagerie et comportementale
- **10h20 : Nadia Kaouane (PAVeA/Tours)** ‘ Pourquoi on utilise les outils numériques ? A quel âge ? ‘
- **10h40 : Aladine Chetouani (PRISM/Orléans) et Nadia Aguillon-Hernandez (iBrain/Tours)** ‘Étude de l’expérience artistique’

11h05-11h30 : Pause-Café

- **11h30 -12h30 : Axe 2-> Santé mentale, Psychiatrie, qualité de vie**

Modérateurs : Nicolas Gillet (Qualipsy/Tours) et Arnaud Tanti (iBrain/Tours)

- **11h30 : Robert Courtois (Qualipsy/Tours)** ‘La dissociation dans le trouble de personnalité antisociale et la psychopathie’
- **11h50 : Youna Vandaele (LNEC/Poitier)** ‘Cholesterol 24-hydroxylase overexpression in the dorsal striatum reduces relapse to cocaine-seeking’
- **12h10 : Jérôme Becker (iBrain/Tours)** ‘Développement d’un syndrome autistique suite à l’exposition périnatale à un régime alimentaire déséquilibré chez la souris’

12h30-14h00 : Pause déjeuner sur inscription (*offert par la SFR/SaNeC 4226*) & Présentation des Posters

14h00-14h40 : Axe3-> Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

Modérateurs : **Stéphane Mortaud** (*INED/Orléans*) - Yves **Tillet** (*Inrae/Nouzilly*)

- 14h00 - **Arnaud Menuet** (*INED/Orléans*) 'Implication des astrocytes dans le syndrome de l'X-Fragile'
- 14h20 – **Vincent Hellier** (*Inrae/Nouzilly*) 'Développement d'un analogue de la kisspeptine pour le contrôle de la reproduction chez les mammifères'

14h40-15h55 : Projets soutenus/ financés par la SFR 4226

- 14h40 : **Alexandrine Ceschutti** (*QualiPsy/Tours*) 'Effet du soutien du superviseur perçu sur les comportements de citoyenneté interpersonnelle : l'intelligence culturelle comme facteur explicatif'
- 14h55 : **Philippe Prévost et Laurie Tuller** (*iBrain Equipe1 et CeRCA/Poitiers*) 'Création d'une épreuve de jugement de véracité pour mesurer la compréhension syntaxique: étude pilote'
- 15h10 : **Guylene Page et Ayache Bouakaz** (*iBrain Equipe4 et NEUVACOD/Poitiers*) 'Exploration du réseau vasculaire et du métabolisme cérébral dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer après traitement par la Trans- ϵ Viniférine'
- 15h25 : **Delphine Soulet** (*Inrae/Nouzilly*) 'Lower redness of the facial skin is a marker of a positive human-hen relationship'
- 15h40 : **Elina Van Dendaele** (*PAVeA/Tours*) 'Prescription d'un programme d'activité physique adaptée : étude de faisabilité chez les personnes âgées fragiles vivant à domicile'

16h00 : Prix du meilleur poster et Clôture de la journée

Posters

Nom Prénom (1 ^{er} auteur)	Titre du poster	N° du poster
EA Karem iBrain/Tours	Perméabilisation par sonoporation d'un modèle de « barrière hématoencéphalique » in-vitro	01
GUILLARD Emma CeRCA/Tours	Dysrégulation émotionnelle et altération des processus attentionnels : une étude comparative de leur influence sur les états dissociatifs avec et sans présence de TSPT	02
RICOU Camille iBrain/Tours	Etude de la réactivité pupillaire en réponse aux visages et au mouvement chez les enfants autistes	03
RANTY Zoé iBrain/Tours	Sourire vocal chez l'enfant : Représentation perceptuelle et résonance faciale motrice	04
RABADAN Vivien iBrain/Tours	Réponses pupillaires dans les paradigmes de repos et de réactivité	05
COLAS Amy CeRCA/Tours	Exploration de la relation entre sommeil, mémoire et métamémoire épisodique dans le vieillissement normal	06
VILLATTE Jérémy CeRCA/Tours	Penser en images ou penser en mots : influence de l'inner expérience sur la résistance aux interférences chez l'adulte jeune et âgé	07
DESPREZ Florence iBrain/Tours	Caractérisation fonctionnelle de variants du gène DPYSL5 impliqué dans les troubles du neurodéveloppement avec malformations cérébrales	08
ALOJAIMI Yara iBrain/Tours	Characterization of a therapeutic approach to deliver SCFV targeting TDP-43 pathology in ALS	09
LAUNAY Alix CeRCA/Tours	Effets de l'âge sur le récit d'un nouveau souvenir : apports d'un Nouveau paradigme d'Evaluation de la Mémoire épisodique (NEM)	10
BEDJA-IACONA Léa iBrain/Tours	Functionnal analysis of genetic variants in amyotrophic lateral sclerosis by studying early markers of neurodegeneration	11

Posters page 2

Nom Prénom (1 ^{er} auteur)	Titre du poster	N° du poster
MANIEZ Léa CeRCA /Tours	Influence des traits autistiques sur le vieillissement mnésique	12
DUPUY Camille iBrain/Tours	Assessing the Impact of Post-Mortem Interval on Metabolomic Profiles : Preclinical Study of Post-Mortem Brain Tissue	13
CAPDEVILLE Julia CeRCA/Tours	Autisme et vieillissement : explorer l'évolution du fonctionnement neurocognitif à travers la Mismatch Negativity	14
NANGIS Mélissa CeRCA/Tours	Monitoring en métamémoire : lien entre mesures on-line et off-line chez les adultes âgés	15
MONTEIRO Jérémy iBrain/Tours	Comparative Evaluation of Metabolomic Information, Lipidomic Information and Quantitative Coverag of Dried Blood Spot	16
BOUSSAINE Khalid P2E INRAE / Orléans	Isolation and electrophysiological properties of tick <i>Ixoes ricinus</i> neurons expressing cholinergic receptors	17
TAHA Maria P2E INRAE/ Orléans	The calcium-calmodulin-dependent protein kinase kinase inhibitor, STO-609, inhibits nicotine-induced currents and intracellular calcium increase in insect neurosecretory cells	18
KAANKI Sara P2E INRAE/ Orléans	Comparative effects of neonicotinoids and newly introduced pesticides on human $\alpha 7$ and mammalian $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors	19
DARRAULT Fanny iBrain/Tours	Exploring the macaque precentral intragyral white matter using ultra-high field 11.7T Dmri	20

Perméabilisation par sonoporation d'un modèle de "barrière hémato-encéphalique" *in-vitro*

Karen Ea¹, Damien Fouan¹, Ayache Bouakaz¹, Patrick Vourc'h¹, Jean-Michel Escoffre¹
¹Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253, 37032, Tours, France

Contexte – La barrière hémato-encéphalique (BHE) limite le passage des molécules thérapeutiques entre le compartiment vasculaire et le parenchyme cérébral, et donc leur efficacité thérapeutique. La sonoporation est une méthode prometteuse qui permet de délivrer de manière ciblée, efficace et non invasive ces molécules en utilisant des microbulles de gaz (MBs) en combinaison avec des ultrasons (US). L'objectif de notre étude est de perméabiliser par sonoporation un modèle *in-vitro* de BHE, constitué des cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux humains immortalisées (hCMEC/D3).

Méthode – Les cellules hCMEC/D3 sont cultivées dans des inserts Transwell® pendant 7 jours. Des MBs (Vevo MicroMarker, VisualSonics-FujiFilm) sont ajoutées dans les inserts à un ratio MBs/cellule de 5, puis la séquence ultrasonore suivante est immédiatement appliquée : 1 MHz; 1 ms PRF; 50% DC; 0,4 MPa; 2 min. La perméabilité de cette BHE *in-vitro* est évaluée en mesurant la résistance électrique transendothéliale (TEER) et le passage de la Lucifer Yellow (LY). Un test de viabilité cellulaire MTT est réalisé 48h après la sonoporation.

Résultats – Les analyses par immunofluorescence (IF) des jonctions serrées ZO-1 et Claudine-5 effectuée au 3^{ème} jour de culture ont montré la bonne intégrité de notre modèle de BHE *in-vitro* avant sonoporation. Après sonoporation, nous avons observé une baisse significative de la TEER et une augmentation significative du passage de la LY. Ces valeurs sont revenues à leur état initial 48h après la sonoporation, témoignant ainsi d'une perméabilisation transitoire de la BHE. Enfin, les résultats du test de MTT ont mis en évidence que la viabilité de la BHE n'est pas affectée par la sonoporation de cette dernière.

Conclusion – Nos résultats montrent que la sonoporation perméabilise de manière transitoire la barrière endothéliale constituée de cellules hCMEC/D3 sans affecter leur viabilité.

Mots-clés : Microbulles, Ultrasons, hCMEC/D3, Sonoporation, Lucifer Yellow, TEER.

Pourquoi dissociations-nous ?**Dysrégulation émotionnelle et altération des processus attentionnels : une étude comparative de leur influence sur les états dissociatifs avec et sans présence de TSPT**

Emma Guillard^a, Flavie Bertin^a, Rania Chkili^b, Wissam El-Hage^{b,c}, David Clarys^a, Alexis Vancappel^{b,d}

^a UMR-CNRS 7295, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Tours et Université de Poitiers, Tours, France

^b CHRU de Tours, Pôle de Psychiatrie-Addictologie, Centre Régional de Psychotraumatologie CVL, Tours, France

^c UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

^d UR 1901 Qualipsy, Qualité de vie et santé psychologique, Université de Tours, Tours, France

Introduction : La dissociation, altération des processus psychologiques, est un phénomène invalidant et freine les thérapies. Elle est présente dans de nombreux troubles psychiatriques, notamment dans de Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT). Récemment, des auteurs ont suggéré l'existence de cinq processus impliqués dans le maintien de la dissociation (Vancappel & El Hage, 2023). Parmi ces mécanismes, nous retrouvons la dysrégulation émotionnelle et l'altération du contrôle attentionnel. Or, peu d'études expérimentales se sont intéressées à leurs rôles. L'objectif est donc d'étudier leur influence sur l'état dissociatif, qu'il soit présent chez une personne souffrant de TSPT, ou non, grâce à un protocole induisant la dissociation.

Méthode : 88 participants de la population générale et 67 patients souffrant de TSPT ont été soumis à des questionnaires et tâches neurocognitives afin d'évaluer leurs symptômes. Nous avons évalué leur état dissociatif, trois fois, tout au long du protocole, leur dissociation trait, leur dysrégulation émotionnelle et les difficultés cognitives au quotidien, ainsi que leurs capacités cognitives et émotionnelles, à l'aide du test de Stroop, avec mots neutres et émotionnels, pour évaluer les facultés attentionnelles.

Résultats : Nous observons que des compétences attentionnelles faibles et une dysrégulation émotionnelle sont associées à des symptômes dissociatifs plus importants. D'une part, les participants ne souffrant pas de TSPT dissocient davantage à cause d'une dysrégulation émotionnelle. En effet, plus ils avaient conscience de leurs émotions, et avaient des difficultés à s'engager vers un but en présence d'une émotion négative, et plus ils dissocièrent. D'autre part, les participants souffrant de TSPT dissocièrent davantage à cause d'un contrôle attentionnel altéré lorsqu'ils étaient en présence de mots traumatiques.

Discussion et conclusion : Cette étude renforce le modèle cognitivo-comportemental de la dissociation (Vancappel & El-Hage, 2023), en mettant en évidence des facteurs influents, comme deux compétences de régulation émotionnelle, et l'altération de processus attentionnels en présence de mots traumatiques. Ces résultats encouragent le développement de psychothérapies de remédiation cognitive et émotionnelle pour traiter les symptômes dissociatifs, en présence ou non de symptomatologie psycho-traumatique, et apportent une meilleure compréhension des mécanismes associés à la dissociation.

Mots clefs : Dissociation, Contrôle attentionnel, Régulation émotionnelle, TSPT, Psychothérapie

Référence : Vancappel, A., & El-Hage, W. (2023). A cognitive behavioral model for dissociation: Conceptualization, empirical evidence, and clinical implications. *Journal of Behavioral and Cognitive Therapy*.

Etude de la réactivité pupillaire en réponse aux visages et au mouvement chez les enfants autistes

Camille Ricou¹, Vivien Rabadan¹, Yassine Mofid¹, Joelle Malvy², Diane Defresnes², Hugo Zoppé²,
Frédérique Bonnet-Brilhault^{1,2}, Claire Wardak¹, Nadia Aguilon-Hernandez¹

¹Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253, 37032, Tours, France

²Exac-T, Centre universitaire de pédopsychiatrie, CHRU de Tours, Tours, France

Contexte : Les visages sont une source cruciale d'informations sociales, via l'arrangement spatial de leurs caractéristiques (yeux, nez et bouche) mais aussi leur composante dynamique (ajustements posturaux subtils mais aussi expression d'émotions). L'observation d'un visage induit un engagement physiologique, indexé par la dilatation de la pupille, qui est plus important pour les visages dynamiques que pour les visages statiques. Le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) est souvent associé à un traitement atypique des visages, qui se traduit par une dilatation réduite de la pupille en réponse aux visages dynamiques par rapport à leurs pairs neurotypiques (NT). Cependant, l'influence relative du contenu social et du mouvement, ainsi que de la quantité réelle de mouvement (reflétant la dynamique « physique » du mouvement) sur la dilatation de la pupille dans les populations NT et autiste n'est pas claire.

Méthode : 26 enfants neurotypiques et 26 enfants autistes âgés de 2 à 12 ans ont été enregistrés avec un eye-tracker portable (250Hz) à l'intérieur d'une tente sensorielle. Les stimuli étaient organisés selon un gradient de saillance sociale (non social à social, passant d'objets à des avatars à de vrais visages) et de dynamisme (allant du statique à des micro puis des macro-mouvements). La luminosité globale des stimuli et de la pièce était contrôlée et maintenue constante pour chaque participant. Nous avons analysé la dilatation de la pupille liée à l'événement (mm).

Résultats : Nos résultats préliminaires montrent que tous les stimuli induisent une dilatation de la pupille dans les deux groupes, avec toutefois une dilatation plus importante chez les enfants NT que chez les enfants autistes. Une dilatation plus importante a également été observée en réponse aux avatars comparés aux visages, aux macro-mouvements comparés au statique, mais sans interaction avec le groupe. Aussi, nous avons observé dans les deux groupes une dilatation pupillaire plus large pour une quantité de mouvement réelle plus importante.

Conclusion : Dans l'ensemble, l'utilisation d'un nouveau paradigme de stimuli écologiques, variant selon un gradient social et de mouvement, nous a permis d'explorer l'influence du contenu social et de mouvement et de la quantité réelle de mouvement sur l'engagement physiologique chez les enfants. Notre recherche introduit une nouvelle approche pour évaluer la quantité réelle de mouvement de chaque stimulus, qui utilise le flux optique. En incorporant cette technique innovante, nous visons à donner une compréhension complète des facteurs influençant la dilatation de la pupille chez les enfants avec et sans TSA. Sur un plus large échantillon d'enfants, cette compréhension pourrait permettre d'affiner l'utilisation de la pupille en tant que biomarqueur pour aider au diagnostic dans le TSA.

Sourire vocal chez l'enfant : Représentation perceptuelle et résonance faciale motrice

Author names and affiliations :

Zoé Ranty¹, Annabelle Merchie¹, Claire Wardak¹, Jean-Julien Aucouturier^{2,3}, Marie Gomot¹

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

2: FEMTO-ST Institute, CNRS, Université de Bourgogne Franche Comté, Besançon, France

3: STMS Lab IRCAM, CNRS, Sorbonne Université, Paris, France

Emotional contagion triggered by visual smile through visuo-motor resonance has been widely described since early childhood. The development of a similar phenomenon in the auditory modality, i.e. emotional contagion by vocal smile expressed through emotional prosody, remains poorly documented.

The objective of the present study was to characterize mental representation of vocal smile and motor resonance it might evoke in 8-12 years old children (n=12) compared to adults (n=25).

Mental representation of vocal smile was determined through the method of reverse correlation. Participants had to determine, among 2 /a/ phoneme which one was the more smiling. Facial motor resonance was explored via electromyography through measures of *Corrugator Supercilii* (CS) and *Zygomatic major* (ZM) muscles activity. Meanwhile, participants were judging semantically neutral sentences to which smiling or non-smiling acoustic filters were added.

Children rely on the same subtle acoustic cues as adults to categorize a smiling voice and automatically smile (ZM contraction) when listening to a smiling sentence. However, sentence judgment leads to differentiated motor resonance, associated with CS activity in adults and ZM activity in children. Thus, while the perceptual representation of vocal smile matures early on, the emotional interpretation of the stimulus differentially impacts motor resonance in children and adults.

These findings provide developmental insight into emotions theories on the feed-back loop between facial expressions, vocal emotions perception and emotional experience. Motor resonance to vocal emotion in children seems robust but should be confirmed on a larger sample, to be collected as part of final study.

Keywords: Emotional motor resonance, Vocal-smile, reverse-correlation

Titre : Réponses pupillaires dans les paradigmes de repos et de réactivité

Auteurs : Vivien Rabadan, Camille Ricou, Yassine Mofid, Nadia Aguillon-Hernandez, Claire Wardak

Affiliation : Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253

Résumé :

La taille de la pupille fournit un indice du fonctionnement du système de noradrénaline du locus coeruleus (LC-NE). LC-NE, grâce à son activité tonique et phasique, médie l'éveil et optimise les performances comportementales. La théorie du gain adaptatif, qui suit une courbe de Yerkes-Dodson, suggère que le système LC-NE joue un rôle important dans le contrôle des performances. Le diamètre de la pupille au cours d'un paradigme de repos refléterait la composante tonique du LC-NE, tandis que la composante phasique du LC-NE pourrait être indexée par la réactivité de la pupille à un stimulus cible. Le but de notre étude est de caractériser le lien entre l'activité LC-NE tonique et phasique indexée par le diamètre de la pupille en comparant les paradigmes de repos et de réactivité chez les mêmes sujets.

Le diamètre de la pupille a été enregistré avec l'eye tracker Tobii pro-fusion (250 Hz) chez quarante-huit adultes au cours d'un bloc de repos de 3 minutes et d'un paradigme d'observation du visage. De plus, afin de tester l'intégrité de la boucle du système nerveux autonome contrôlant le diamètre de la pupille, nous avons également enregistré le réflexe photomoteur. Nous n'avons trouvé aucune relation entre les paramètres enregistrés au repos (diamètre médian de la pupille et paramètres de l'hippus) et l'amplitude du réflexe photomoteur.

Nos résultats préliminaires ne montrent pas de différence entre les paramètres enregistrés au repos (médiane, amplitude, fréquence) et ceux enregistrés lors du paradigme de réactivité (médiane et amplitude médiane du plateau). Cependant, une corrélation attendue a été trouvée entre la médiane au repos et celle avant la réactivité.

Globalement, la pupille ne nous a pas permis de caractériser le lien entre activité tonique et phasique du LC-NE. Il serait cependant intéressant de tester un paradigme de réactivité qui permettrait une plus grande activation du système LC-NE.

Mots clés : LC-NE, Composante tonique/phasique, Pupille, eye tracker

**EXPLORATION DE LA RELATION ENTRE SOMMEIL, MEMOIRE ET
METAMEMOIRE ÉPISODIQUE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL**

Amy Colas^{1a}, Coline Grégoire^{1a}, Lucie Angel¹

¹ : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA UMR-CNRS 7295),
Université de Tours

^a : AC et CG sont premières co-auteurs

Pour une communication affichée

En raison du vieillissement de la population, il est crucial d'étudier les déficits mnésiques et métamnésiques liés à l'âge. Le sommeil, processus essentiel pour la formation des souvenirs épisodiques, pourrait également influencer la métamémoire épisodique. Cependant, aucune recherche n'a encore examiné cette relation. Étant donné la fragilité du sommeil avec l'âge, il pourrait jouer un rôle dans les variations interindividuelles du vieillissement mnésique et métamnésique épisodique. Ainsi, cette étude vise à explorer l'effet de la qualité du sommeil (indépendamment des autres facteurs de réserve) et du vieillissement sur les fonctions mnésiques et métamnésique épisodiques. Les participants, partagés en groupes d'adultes jeunes (N = 39) et âgés (N = 26), effectuaient l'étude en ligne. Ils devaient compléter une tâche de Feeling Of Knowing épisodique, venant évaluer la mémoire et la métamémoire ainsi que des auto-questionnaires permettant d'évaluer la qualité du sommeil et de contrôler les autres facteurs (SHI, CRIq, Mill-Hill et HADS). Ainsi, cette étude a pu confirmer l'effet de l'âge sur la mémoire épisodique, mais pas sur la métamémoire épisodique. Aucun effet de la qualité du sommeil sur les fonctions de mémoire et métamémoire n'a été observé. Enfin, elle n'a pu mettre en avant une relation plus importante entre la qualité du sommeil et ces fonctions chez les âgés, mais a prouvé au contraire une relation plus importante chez les personnes jeunes. La recherche des effets du sommeil sur la cognition est encore à ses débuts et nécessite davantage d'études pour décrire comment cette relation évolue avec le vieillissement.

Mots-clés : sommeil, vieillissement normal, réserve cognitive, mémoire épisodique, métamémoire, feeling of knowing épisodique.

Penser en images ou penser en mots : Influence de l'inner experience sur la résistance aux interférences chez l'adulte jeune et âgé

Lauralie Coutant¹, Coline Grégoire¹, Charlène Aubinet^{2,3}, Jérémy Villatte¹

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

² Coma Science Group, GIGA-Consciousness, & Université de Liège, Belgique

³ Psychology and Neuroscience of Cognition Research Unit, Université de Liège, Belgique

Résumé

Cette étude explore l'effet de la fréquence d'utilisation d'un type d'inner experience sur le déclin de la résistance à l'interférence observé dans le vieillissement. L'inner experience est définie comme étant l'expérience interne subjective de chaque individu, regroupant l'inner speech ("discours intérieur"), l'inner seeing ("imagerie mentale visuelle"), les sentiments, la conscience sensorielle et la pensée non symbolisée (Heavey et Hurlburt, 2008). La résistance à l'interférence est différenciée de l'inhibition car cette dernière est la suppression active d'informations qui ne sont plus utiles pour la tâche actuelle alors que la résistance à l'interférence empêche les informations non pertinentes d'entrer dans l'espace de travail mental (Harnischfeger, 1995). Un déclin de la résistance à l'interférence est observé dans le vieillissement (Pettigrew et Martin, 2014; Guerreiro *et al.*, 2010) ainsi qu'un déclin de la vivacité de l'imagerie mentale visuelle (Gulys *et al.*, 2022). Au vu de ces informations, cette étude s'intéresse à un potentiel effet de la fréquence d'utilisation de l'inner experience sur le déclin de la résistance à l'interférence dans le vieillissement.

Un total de 50 participants (36 jeunes, 14 âgés), répartis en deux groupes selon leur âge (18-40 ans et plus de 60 ans) ont été invités à répondre à des questionnaires afin d'évaluer leur fréquence d'utilisation des différentes modalités d'inner experience : le Nevada Inner Experience Questionnaire (Heavey *et al.*, 2019) et l'Internal Representation Questionnaire (Roebuck et Lupyan, 2020). Les réponses concernant l'inner speech et l'inner seeing ont été analysées par la suite. Tous les participants ont ensuite été conviés à participer à des tâches de résistance à l'interférence visuelles et verbales qui consistaient en choisir des items en fonction de la ressemblance ou du lien de signification avec d'autres items présentés sur le même écran (Grégoire et Majerus, 2023). Avant chaque proposition, une amorce était présentée. Son rôle était de renforcer la réponse correcte dans la condition de facilitation et de renforcer la mauvaise réponse dans la condition d'inhibition, forçant ainsi les participants à faire preuve de résistance à l'interférence afin d'inhiber cette amorce.

Les participants ont été répartis en sous-groupes selon leur fréquence d'utilisation de l'inner speech et de l'inner seeing et leurs performances ont été comparées d'après ce facteur et leur groupe d'âge. Les résultats du test de Kruskal Wallis montrent un effet de l'âge sur les performances en résistance à l'interférence dans les deux tâches (verbale $p < .001$; visuelle $p < .05$). Aucun effet significatif n'a été observé concernant l'effet de l'inner speech sur la résistance à l'interférence verbale. En revanche, une tendance ($p = .06$) entre la fréquence d'utilisation de l'inner seeing et la résistance à l'interférence visuelle suggère que l'utilisation peu fréquente de l'inner seeing pourrait entraîner des difficultés dans les tâches de résistance à l'interférence visuelle. Cette étude a permis d'obtenir des résultats préliminaires dans l'optique de recherches plus poussées sur le lien encore inexploré entre inner experience et résistance à l'interférence, que ce soit chez les sujets jeunes ou âgés.

Mots clefs : Inner Experience ; Inner Speech ; Inner Seeing ; Resistance à l'interférence ; vieillissement

Caractérisation fonctionnelle de variants du gène DPYSL5 impliqué dans les troubles du neurodéveloppement avec malformations cérébrales

Florence Desprez (1), Dévina C. Ung (1), Sylviane Marouillat (1), Roger Besançon (3), Jérôme Honnorat (3), Frédéric Laumonnier (1,2)

(1) UMR1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France ; (2) Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France ; (3) INSERM U1314 - CNRS UMR 5284 - Institut Neuromyogène (INMG), Université Claude Bernard, Lyon, France

Le gène *DPYSL5* (Dihydropyrimidinase like 5) code pour une phosphoprotéine cytoplasmique qui régule le guidage axonal et la croissance neuritique. Deux variants *de novo* faux-sens (p.Glu41Lys, récurrent ou p.Gly47Arg) dans le gène *DPYSL5* ont été identifiés chez 9 patients atteints de déficience intellectuelle sévère avec agénésie du corps calleux. Récemment, un troisième variant *de novo* (p.Glu25Lys) a été identifié chez des individus avec un phénotype clinique similaire. La surexpression de ces formes mutées de *DPYSL5* dans des cultures primaires de neurones entraîne un développement dendritique anormal. Des données antérieures montrent la présence de la protéine *DPYSL5* dans des fractions synaptiques suggérant un rôle dans le neurone mature. L'objectif principal de cette étude est de clarifier le rôle physiologique et pathologique de *DPYSL5* au niveau synaptique. Nous avons étudié des cultures de neurones d'hippocampe de souris transfectées avec des formes de type sauvage (WT) et mutantes de *DPYSL5*-GFP afin d'évaluer leur impact sur le développement et la maturation des synapses. La surexpression de la forme WT-*DPYSL5* provoque une augmentation de la densité synaptique et de la maturation des épines dendritiques. A contrario, le variant p.Glu25Lys n'induit pas d'augmentation du nombre total de synapses et les variants p.Glu41Lys et p.Gly47Arg entraînent une perte d'effet de *DPYSL5* sur la maturation des épines dendritiques. L'évaluation des conséquences de l'inactivation de *Dpysl5* sur l'expression de protéines synaptiques, à l'aide de cerveaux issus de modèles murins transgéniques (*Dpysl5*^{-/-} et *Dpysl5*^{+/-}), a révélé que l'expression de PSD95 et vGLUT1 est altérée chez les souris *Dpysl5*^{-/-} par rapport aux souris WT. Parallèlement, nous avons constaté une diminution de l'expression de la protéine vGAT présente dans les synapses inhibitrices chez les souris *Dpysl5*^{WT/E41K} porteuses de la mutation récurrente. De plus, les souris transgéniques *Dpysl5*^{WT/E41K} montrent de l'hyperactivité, de l'anxiété et des troubles de la mémoire conceptuelle (dépendante de l'hippocampe). Ces résultats démontrent l'implication de *DPYSL5* dans la synaptogenèse et la transmission synaptique excitatrice/inhibitrice, et confirment la pathogénicité des mutations de *DPYSL5* à l'origine d'un développement anormal du cerveau.

CHARACTERIZATION OF A THERAPEUTIC APPROACH TO DELIVER SCFV TARGETING TDP-43 PATHOLOGY IN ALS

Al Ojaimi Y (1), Hergesheimer R (1), Chami A (1), Augros J (1), David S (2), Allard-Vannier E (2), Vourc'h P (1,3), Andres C (1,3), Corcia P (1,4), Musnier A (5), Poupon A (5), Reiter E (5), Pugnière M (6), Herault O (7), Martineau P (6), Lanznaster D (1), Blasco H (1,3)

- (1) UMR 1253, iBrain, Université de Tours, INSERM, Tours, France.
- (2) EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, Tours, France.
- (3) CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours, France.
- (4) CHU de Tours, Service de Neurologie, Tours, France.
- (5) PRC, INRA, CNRS, Université François Rabelais-Tours, Nouzilly, France.
- (6) Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), Montpellier, France.
- (7) CNRS ERL7001, EA 7501 GICC, University of Tours, 37000 Tours, France.

A major hallmark of ALS is the presence of cytoplasmic aggregates of the TAR DNA/RNA binding protein (TDP-43) in 97% of patients, making this protein a major therapeutic target. The aim of our study is to develop biotherapeutics targeting TDP-43 pathology.

We previously identified single chain variable fragment (scFv) clones exhibiting TDP-43-specific affinity. The interaction of the two scFv with TDP-43 was confirmed using ELISA and Surface Plasmon Resonance ($K_D=3.1E-9$). We tested the effect of the scFv on TDP-43 proteinopathy in cell lines overexpressing TDP-43. One scFv (D7) decreased the level of the insoluble 35 kDa C-terminal fragment of TDP-43. Another scFv (B1) decreased the TDP-43-associated activation of NF- κ B. Both scFv seemed to reverse some TDP-43-induced metabolic alterations, particularly linked to lipid metabolism.

To enhance the scFv's delivery to target cells, we complexed them to PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). Different mass ratios of SPION to scFv were tested for their size, zeta potential, and scFv retention capacity. MTT reduction assay on HEK293T cells revealed the non-toxicity of the formulations following 4 and 24 hours of treatment. Flow cytometry and western blot analyses confirmed the cellular internalization of the SPIONs and scFv, respectively. Interestingly, there was a 30-fold increase in the internalization of the scFv when complexed to SPIONs compared to the scFv delivered using a commercial protein delivery vehicle.

In conclusion, we have successfully developed two scFv specific to human wildtype TDP-43 and able to counteract different aspects of TDP-43 pathology. To our knowledge, this is the first time that scFv are complexed to SPIONs for targeted cell delivery. Further studies will determine the exact binding site of the scFv to TDP-43, and assess the toxicity of PEG-SPION-scFv as well as their effect on TDP-43 pathology in both *in vitro* and *in vivo* ALS models.

Key words: ALS, TDP-43, scFv.

Acknowledgments and funding: LabEx MAbImprove, ARD CVL biopharmaceuticals, Région Centre Val de Loire.

E-mail : yara.alojaimi@univ-tours.fr; helene.blasco@univ-tours.fr

Effets de l'âge sur le récit d'un nouveau souvenir : apports d'un Nouveau paradigme d'Evaluation de la Mémoire épisodique (NEM)

Alix LAUNAY^{1,2}, Laurence TACONNAT¹, Maxime BRACHET², Aurélie MATYSIAK², Sandrine VANNESTE¹, Alexia BAUDOUIN³

¹Université de Tours, Centre de Recherche sur la Communication et les Apprentissage (CeRCA) UMR-CNRS 7295

²Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR), CHRU de Tours

³ Université Paris-Cité, Institut de psychologie, LMC2 UR 7536

alix.launay@univ-tours.fr

La mémoire épisodique est la mémoire de nos souvenirs personnellement vécus. Impliquée dans la construction identitaire, influencée par nos expériences passées et le contexte présent, elle est soumise aux effets de l'âge (Conway, 2005 ; Versace, 2018). Tandis que les personnes jeunes s'attachent à une description épisodique détaillée du souvenir et de ses aspects perceptifs (détails visuels, éléments de conversation, ...), les personnes âgées tendraient à rappeler davantage d'éléments généraux via un récit soutenu par des éléments de familiarité et de connaissances générales. Les études expérimentales, menées avec des épreuves visuelles ou verbales, comparent traditionnellement des scores globaux qui ne permettent pas une analyse différentielle du souvenir.

Nous proposons ici une analyse comparative de récits de souvenirs nouvellement acquis au moyen du paradigme « NEM » (pour *Nouvelle Evaluation de Mémoire*). L'outil intègre l'aspect multimodal de la mémoire en interrogeant le participant sur un court-métrage visionné 30 à 45 minutes auparavant. Il permet de calculer des scores quantitatifs de rappel libre, de rappel total semi-dirigé par un entretien et de reconnaissance visuelle. Il propose également une exploration des éléments épisodiques présents dans le récit du souvenir de la personne, en comptabilisant la proportion de détails fournis relatifs aux personnages, aux actions physiques, aux contenus verbaux, aux détails spatio-temporels, aux émotions identifiées, ...

Les données recueillies auprès de 77 jeunes adultes (20-44 ans) et 70 personnes âgées (60-91 ans) confirment un effet significatif du vieillissement sur les scores quantitatifs. Toutefois les différences liées à l'âge ne se présentent pas de la même façon quand on analyse le discours dans le détail. Le profil de rappel des éléments épisodiques est semblable chez les personnes jeunes et âgées. Cependant, l'analyse de la proportion de ces éléments dans le récit montre que les personnes âgées rapportent significativement plus d'actions physiques et moins de contenus de conversation.

Ces premiers résultats encouragent à poursuivre l'exploration des récits de souvenir épisodique, afin de mieux décrire les différences interindividuelles dans les performances de mémoire épisodique. Ils soulignent également la pertinence d'une approche d'évaluation plus descriptive, intégrant une analyse en détail des éléments épisodiques restitués, pour une meilleure appréhension des effets différentiels du vieillissement sur l'expérience de « se souvenir ».

Mots-clefs : Mémoire épisodique, Vieillesse, Evaluation, Souvenir, Multimodal

**FUNCTIONNAL ANALYSIS OF GENETIC VARIANTS IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS BY
STUDYING EARLY MARKERS OF NEURODEGENERATION**

Bedja--Iacona L (1), Marouillat S (1), Andres C (1)(2), Blasco H (1)(2), Laumonnier F (1), Corcia P (1)(2), Veyrat-Durebex C (1)(2), Vourc'h P (1)(2)(3)

(1) UMR 1253, IBrain, Université de Tours, Inserm

(2) CHRU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, 37044 Tours, France.

(3) CHRU de Tours, Plateforme UTTIL

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), also known as Charcot disease, is a neurodegenerative disease that causes the death of motor neurons resulting in the death of the patient 3 years after symptoms onset. 20% of cases of ALS are due to pathogenic genetic variants. Over 30 genes have been linked to the development of the disease to date, and the gene *SOD1* coding for the enzyme Superoxide Dismutase 1 is one of them. Over 200 different *SOD1* gene variants have been identified in the disease. Patients with a pathogenic variant in *SOD1* can be treated with Tofersen, an anti-SOD1 antisense strategy.

Several variants identified in ALS patients are considered potentially pathogenic or of unknown significance, these patients cannot receive Tofersen. A part of my project aims to study these particular variants in more detail, by performing *in vitro* studies to identify whether or not they are pathogenic. We are currently studying the function of 20 of these variants.

The different variants are created by site-directed mutagenesis on a plasmid expressing the human wild-type *SOD1* protein. The plasmids are used for various *in vitro* functional analyses such as the propensity to form protein aggregates, one of the main hallmark of ALS. Some of the variants of interest will be studied *in vivo*, in collaboration with a team from Montpellier (INM).

The results obtained by these studies could be exported to the to the clinic. In addition, the *in vitro* and *in vivo* models developed could be used for therapeutic studies under development.

INFLUENCE DES TRAITS AUTISTIQUES SUR LE VIEILLISSEMENT MNÉSIQUE

Léa Maniez¹, Marine Bessé^{1,3}, Shasha Morel-Kohlmeier^{2,3}, Lucie Angel¹

¹ : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA UMR-CNRS 7295),
Université de Tours

² : Centre Ressources Autisme Centre-Val de Loire, CHRU Bretonneau

³ : Imagerie Cerveau & Neuropsychiatrie iBrain (U1253), Université de Tours, INSERM

Pour une communication affichée

L'étude du vieillissement dans le trouble du spectre autistique (TSA) est une problématique présentant de nombreux enjeux. Pour examiner ce phénomène plus en détail dans une approche dimensionnelle, les traits autistiques, un ensemble de symptômes associés au TSA, nous permettent d'étudier cette question dans une population plus large. L'objectif de cette étude était de déterminer si les traits autistiques exerçaient une influence sur le vieillissement mnésique et plus précisément sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Dans cette étude, 28 jeunes adultes ayant entre 20 et 40 ans, 29 adultes ayant entre 41 et 60 ans et 28 adultes âgés ayant entre 61 et 80 ans ont répondu à un ensemble de questionnaires et effectué des tâches cognitives. Une tâche de rappel libre (mesures : score de rappel, ARC et nombre d'intrusion), une épreuve de la WAIS (Mémoire des chiffres avec l'empan endroit et envers) et l'auto-questionnaire BRIEF-A (mesure de l'indice mémoire de travail) ont été réalisés pour mesurer les fonctions mnésiques. Les impacts de l'âge et des traits autistiques ont été évalués. Les résultats montrent un effet classique de l'âge sur les mesures mnésiques. Un effet des traits autistiques a été mis en évidence sur le nombre d'intrusions lors de la tâche de rappel, cependant un lien important entre les traits autistiques et les mesures subjectives de la mémoire de travail a pu être mis en évidence. Cette étude suggère que les traits autistiques pourraient influencer les effets de l'âge sur le fonctionnement mnésique néanmoins, en raison d'un échantillon trop petit et d'un manque de puissance statistique nous ne pouvons l'affirmer. La recherche de l'influence des traits autistiques sur le vieillissement mnésique est à son prémices et requiert des recherches supplémentaires pour comprendre ce phénomène dans le vieillissement.

Mots-clés : Vieillissement mnésique, traits autistiques, mémoire, mémoire de travail, mémoire épisodique.

Assessing the Impact of Post-Mortem Interval on Metabolomic Profiles: Preclinical Study of Post-Mortem Brain Tissue

Dupuy C, Galineau L, Ngo'onze Biyegue S, Lefèvre A, Bodard S, Oury A, Chicheri G, Barantin L, Destrieux C, Emond P.

Neurodevelopmental and neurodegenerative disorders represent significant challenges to medical research. Post-mortem studies offer valuable information on underlying mechanisms or molecular markers linked to these disorders. However, the timing of tissue collection post-mortem is a critical factor that can influence the metabolome. This study aims to explore the impact of post-mortem interval on brain metabolomic. Due to the heterogeneity of causes of death and the timing of clinical brain sample collection, interpreting post-mortem analyses is more challenging. Therefore, the use of an animal model is relevant.

For this purpose, samples from 5 brain regions (cortex, striatum, hippocampus, thalamus, and cerebellum) are collected at 7 distinct time points (t0, t2h, t6h, t12h, t24h, t36h, and t48h). All rats are sacrificed simultaneously time, and at time t0, brain regions samples are collected immediately after sacrifice. The remaining samples are kept at room temperature for 2 hours before being dissected (t2h group), or placed at 4°C before the dissection at different time,points. Each time-group includes six rats, resulting in a total of 210 samples, which are analyzed by LC-HRMS. The obtained data are processed using multivariate analyses. The global PCA score plot indicates that the metabolome of each brain region is significantly affected by the time elapsed between tissue collection and sacrifice.

This research sheds light on the intricacies of post-mortem tissue analysis. Given that the timing of human brain sample collection is not always controllable, future statistical analyses will be required to identify the affected metabolic pathways and those that remain unaffected.

Titre Poster : Autisme et vieillissement : explorer l'évolution du fonctionnement neurocognitif à travers la Mismatch Negativity

Auteurs :

Capdeville Julia,^{1,2} Bessé Marine,^{1,2} Bouazzaoui Badiâa,¹ Taconnat Laurence,¹ Houy-Durand Emmanuelle,^{2,3} Tuller Laurice,² Prévost Philippe,² Morel-Kohlmeyer Shasha,^{2,3*} Angel Lucie,^{1*} Gomot Marie^{2*}

* : co-last authors

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA), UMR CNRS 7295, Université de Tours, Université de Poitiers, France.

2 : Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253, 37032, Tours, France.

3 : Centre Hospitalier Universitaire de Tours, France

Selon les prévisions de l'INSEE, le vieillissement démographique de la population française, associé à une prévalence du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) de 1

% dans la population générale, indique que le nombre d'adultes âgés ayant un TSA atteindra 175 000 individus d'ici 2035. Caractériser l'évolution du fonctionnement neurocognitif des adultes avec un TSA au cours du vieillissement est un enjeu majeur pour adapter le suivi et la prise en charge de cette population vieillissante. Dans ce contexte, notre étude a évalué l'évolution de la Mismatch Negativity (MMN) lors du vieillissement dans la population typique et dans le TSA. La MMN est une composante fronto-centrale négative d'un potentiel évoqué en réaction à l'apparition d'un stimulus déviant dans une séquence de stimuli standards. Cet indice, classiquement altéré dans le vieillissement typique et chez les enfants avec un TSA, traduit des processus de traitement auditif précoce et de la mémoire échoïque. 46 participants neurotypiques (NT) âgés entre 20 et 79 ans et 21 participants avec un TSA âgés entre 21 et 58 ans ont été recrutés. Les participants ont été répartis selon deux groupes : Groupe diagnostic (NT ou TSA) et Groupe d'âge (Jeunes, Moyen-jeunes ou Âgés). Ils ont réalisé une tâche classique d'oddball auditif passif, entendant une séquence de 1354 stimuli auditifs présentés à 70dB SPL, composée de 85 % de stimuli standards (1000Hz) et 15 % de stimuli déviants (1100Hz). L'électroencéphalogramme a été recueilli à l'aide de 64 électrodes Ag/AgCl suivant le système international 10-20 avec une référence placée sur le nez. Pour chaque participant, la moyenne des potentiels évoqués standards (ERP S) et des potentiels évoqués déviants (ERP D) a été extraite. Le signal MMN a été obtenu en soustrayant la moyenne des potentiels évoqués standards à la moyenne des potentiels évoqués déviants ($MMN = ERP D - ERP S$). Le pic MMN a été détecté dans une fenêtre temporelle de 100 à 200ms post-stimulus. La latence et l'amplitude du pic MMN ont été extraites au niveau de l'électrode Fz et des électrodes mastoïdes P9 et P10. Les résultats des analyses n'ont pas montré d'effet de l'âge sur la latence de la MMN en Fz chez les adultes NT et TSA. Entre 20 et 60 ans, une diminution de l'amplitude de la MMN en Fz a été observée pour les deux groupes diagnostic. Au niveau frontal, il semble que la MMN évolue de la même manière entre 20 et 60 ans chez les adultes NT et TSA. Au niveau temporal, la latence de la MMN en P9 et P10 évolue parallèlement entre 20 et 60 ans pour les deux populations. Dans la population NT, une disparition de la latéralisation de l'amplitude de la MMN au niveau temporal a été observée chez les adultes âgés de plus de 60 ans. Cependant, entre 20 et 60 ans, la latéralisation de l'amplitude de la MMN au niveau temporal reste similaire pour les adultes NT et TSA. Ces résultats préliminaires suggèrent un vieillissement neurocognitif parallèle dans la population typique et dans le TSA.

Mots-clés : Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), Vieillissement, Mismatch Negativity (MMN), Potentiels évoqués auditifs, Oddball paradigm

Monitoring en métamémoire : lien entre mesures *on-line* et *off-line* chez les adultes âgés

Mélissa Nangis, Lucie Angel & Laurence Taconnat

UMR-CNRS 7295 Centre de Recherches sur la cognition et l'apprentissage, équipe Vieillesse et Psychopathologie de la mémoire, Université de Tours, Université de Poitiers.

Résumé :

La métamémoire (connaissances à propos du fonctionnement de la mémoire en général et de sa propre mémoire) est fortement impliquée dans notre capacité et nos performances de mémoire. Cette étude porte sur le *monitoring* de la métamémoire, qui reflète nos capacités à évaluer le contenu de notre mémoire durant l'exécution d'une tâche (*monitoring on-line*) et le fonctionnement de notre mémoire en général (*monitoring off-line*). Le *monitoring* est impliqué dans l'implémentation des stratégies de mémoire qui rendent plus efficace le fonctionnement mnésique. Aucune étude n'ayant examiné les liens entre ces deux composantes, notre objectif était d'explorer les liens entre la composante *on-line* et *off-line* de la métamémoire (*monitoring*), et en particulier, de connaître le rôle des connaissances à propos de la mémoire (*monitoring off-line*) dans le *monitoring on-line*, directement impliqué dans les stratégies utilisées durant la réalisation d'une tâche de mémoire.

36 adultes âgés ont effectué une tâche de jugement de FOK (*Feeling of Knowing*), lors de laquelle ils apprennent une liste de paires de mots (bateau-ancre) et font une tâche de rappel indicé (bateau-?). Lorsque les mots ne peuvent pas être rappelés, les participants doivent prédire s'ils pourront les reconnaître. La dernière phase est une tâche de reconnaissance. Un indice de précision est calculé (indice Gamma) à partir de la prédiction et de la reconnaissance effective des mots. Un score élevé indique une bonne connaissance du contenu de sa mémoire (prédiction de reconnaissance associée à la reconnaissance, ou prédiction de non reconnaissance associée à la non reconnaissance). Ils ont aussi rempli un questionnaire de métamémoire (*Metamemory In Adulthood, MIA*, Dixon & Hulstsch, 1983) évaluant six échelles de la composantes *off-line* (i.e. « Stratégies internes » ; « Stratégies Internes » ; « Motivation » ; « Changement » ; « Capacités » et « Locus »).

Les analyses de corrélations ont montré que l'indice Gamma était positivement lié aux scores de l'échelle évaluant l'utilisation de stratégies internes ($r = .81$; $p < .0001$), ainsi qu'aux scores de l'échelle « évaluation des capacités », de manière négative ($r = -.42$; $p = .009$). L'analyse de régression ont montré que le score à l'échelle « stratégies internes » expliquait de façon significative l'indice Gamma ($\beta = 0.77$, $p < .001$).

La composante *on-line* de la métamémoire, et en particulier la précision du jugement de FOK, impliqué dans la mémoire, repose sur les connaissances que les individus ont de leurs compétences, surtout de l'utilisation de stratégies de mémoire. La composante *off-line* transmet des informations à la composante *on-line*, améliorant l'accès aux informations métamnésiques durant la réalisation d'une tâche de mémoire. Ces résultats peuvent avoir des implications pour les programmes de stimulation de la mémoire chez les adultes âgés mettant l'accent sur la connaissance et l'utilisation de stratégies (composante *off-line* de la métamémoire).

Poster 16

Comparative Evaluation of Metabolomic Information, Lipidomic Information and Quantitative Coverage of Dried Blood Spot

Auteurs :

Jérémy Monteiro¹, Antoine Lefèvre¹, Diane Dufour-Rainfray^{1,2}, Camille Dupuy¹, Adeline Oury¹, Justine Bertrand-Michel³, Estelle Pujos-Guillot⁴, Florence Anne Castelli^{5,6}, Hélène Blasco^{1,7}, Laurent Galineau², Lydie Nadal-Desbarats¹, Emond Patrick^{1,2}

- (1) - Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253, 37032, Tours, France
- (2) - CHRU de Tours, Service de Médecine Nucléaire In Vitro, Tours, France
- (3) - MetaboHUB-MetaToul-Lipidomique, MetaboHUB-ANR-11-INBS-0010, Inserm U1297/Université Paul Sabatier Toulouse III, 31432 Toulouse, France
- (4) - Université Clermont Auvergne, INRAE, UNH, Plateforme d'Exploration Du Métabolisme, MetaboHUB Clermont, Clermont- Ferrand, France
- (5) - Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, Département Médicaments et Technologies pour la Santé (MTS), Gif-sur-Yvette cedex, 91191, France
- (6) - MetaboHUB, Gif-sur-Yvette, France
- (7) - Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU de Tours, France

ABSTRACT (1,307 => 1427 characters (all included) / 2,000)

DBS (Dried Blood Spot) are used for the screening of neonatal diseases and monitoring adults suffering from certain diseases in clinical context. DBS is a self-sampling device which is less invasive and requires less sample than a blood test. They can be sent by mail to the hospital allowing everyone to get access easily to biological analysis even in remote area or for elderly patients with mobility problems. Their use in new contexts has been widespread: carrying out anti-doping tests, the research of biomarkers of galactosemia or detection of cancer. In this work, we propose to compare quantitative data and exploratory metabolomic data between DSB and serum. For quantitative data, we quantified 6 short-chain fatty acids (SCFA), 20 bile acids, 20 tryptophan intermediates and 8 organic acids from TCA cycle. Two trends emerge: the first one is that the majority of the serum information is found in DBS. The second one is that DBS brings complementary information not found in serum. Indeed, an overlay of the metabolic cards of serum and DBS highlights a wider metabolic coverage for DBS. These results make it possible to envisage the use of DBS in both quantitative and exploratory metabolomic analyses. However, building up a cohort can last several months or years, so it will be necessary to clearly define the impact of storage conditions (temperature, hygrometry and light exposure) as well as its lasting.

Isolation and electrophysiological properties of tick *Ixodes ricinus* neurons expressing cholinergic receptors

Khalid Boussaine, Alison Cartereau, Emiliane Taillebois, Ladislav Simo, Steeve H. Thany.

Abstract:

Ticks are exclusive blood-feeding ectoparasites with significant medical importance for both human and animal health. Among arthropods, ticks are the primary vectors for the greatest diversity of pathogens. The European castor bean tick, *Ixodes ricinus* is the most common tick species in France. It is the main vector of *Borrelia burgdorferi*, responsible for Lyme disease, and is also a well-known vector of the tick-borne encephalitis virus. These pathogens are transmitted via the tick's saliva.

The manipulation of the host's immune system by the saliva of ticks is a crucial mechanism that facilitates the transmission of pathogens. This is why many laboratories around the world are studying the composition of tick saliva, while only a limited number of research groups are currently investigating the mechanisms that regulate tick salivation processes. Recent studies indicate that salivary secretion is probably an indirect process, potentially associated with activation of muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) in the tick synganglion.

The aim of this work is first to isolate neurons from *I. ricinus* synganglion and to study their functional properties. We use the patch-clamp method in whole cell configuration and the calcium imaging technique to identify the presence of muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors expressed in the tick synganglion. In parallel, two Electrodes Voltage Clamp technique (TEVC) was used to study the pharmacological properties of mAChRs type A and B. We applied acetylcholine and the mAChRs specific agonists muscarine, oxotremorine and methacholine. We identified two kind of tick neurons expressed in the synganglion, according to their size and current amplitudes. In addition, expression of mAChR-A and B in the xenopus oocytes revealed that mAChR-A was activated by oxotremorine and methacholine whereas mAChR-B was insensitive.

The calcium-calmodulin-dependent protein kinase kinase inhibitor, STO-609, inhibits nicotine-induced currents and intracellular calcium increase in insect neurosecretory cells

Maria Taha, Jean-Noël Houchat, Alison Cartereau, Emiliane Taillebois, Steeve H. Thany

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are ligand-gated ion channels that mediate fast synaptic transmission in both vertebrates and invertebrates.

Neonicotinoids are systemic insecticides with a similar mode of action to nicotine targeting insects nAChRs, and previously they were considered the most important insecticides worldwide. However, due to their extensive and uncontrolled use, many insects developed high levels of resistance to various neonicotinoids.

Two types of resistance have been identified. The first one is the metabolic resistance where insects convert neonicotinoids to less effective metabolites. The other type of resistance is related directly to insects nAChRs. First, it has been found that nAChRs mutations and changing in subunits composition, can significantly alter nAChRs sensitivity to neonicotinoids.

Secondly, nAChRs regulation through intracellular Ca^{2+} pathways can play a crucial role in neonicotinoids efficacy. Unfortunately, these regulatory pathways are still poorly understood. Various Ca^{2+} dependent proteins may be involved in the mechanisms underlying Ca^{2+} pathways, including calmodulin (CaM), which serves as a Ca^{2+} signal transducer.

To explore more these calcium pathways, we are using American cockroaches' neurosecretory cells called dorsal unpaired median (DUM) neurons. These neurons express two distinct α -bungarotoxin insensitive nAChRs, nAChR1 and nAChR2 subtypes, which are differently sensitive to the neonicotinoid insecticides, imidacloprid and clothianidin. Moreover, using patch-clamp and calcium imaging techniques it was demonstrated that intracellular calcium pathways, including two PKC and CaMKII-E differently modulated their affinity to neonicotinoids. In the present study, we found that a potential distinct CaMKK/AMPK pathway could be involved in the intracellular regulation of nAChR2 in DUM neurons.

Comparative effects of neonicotinoids and newly introduced pesticides on human $\alpha 7$ and mammalian $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors

Sara Kaaki, Alison Cartereau, Emiliane Taillebois, Steeve H. Thany.

Neonicotinoid insecticides, widely recognized for their effectiveness in pest control, have been banned in the European Union due to concerns over their potential adverse effects on the environment and human health. Understanding the binding properties and pharmacological impacts of neonicotinoids and their derivatives on mammalian neuronal nicotinic acetylcholine receptors remains crucial for understanding human effects

This study seeks to compare the effects of two commonly used neonicotinoids, imidacloprid (IMI) and clothianidin (CLT), with the newly introduced pesticides sulfoximines (sulfoxaflor, SFX) and butenolides (flupyradifurone, FLU) on mammalian neuronal receptors. Using electrophysiological recordings and site-directed mutations, we investigated how these insecticides interact with human $\alpha 7$ and the two stoichiometries of the rat $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors ($(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ and $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$).

Our results show that the tested insecticides appear to be weak agonists of the wild type $\alpha 7$ and $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ receptors and were not able to activate the $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ stoichiometry. Additionally, three mutations of the $\alpha 7$ receptor (E211N, E211P, and Q79K), which are involved in the binding properties of neonicotinoids, increased the effect of IMI, CLT, and FLU. Moreover, the E226P mutation in the $\alpha 4$ subunit of the $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ receptor increased the current amplitudes induced by IMI, CLT, SFX and FLU, whereas the L273T mutation in the second transmembrane domain of the $\beta 2$ subunit restored the responses induced by the insecticides in the $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ stoichiometry and significantly increased the currents induced by all compounds in the $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ stoichiometry.

Keywords: Nicotinic acetylcholine receptors, Electrophysiology, Insecticides, Neonicotinoids, Butanolides, Sulfoximines.

Exploring the macaque precentral intragyral white matter using ultra-high field 11.7T dMRI

^{a*}Fanny Darrault; ^{a,b*}Guillaume Dannhoff; ^cMaëlig Chauvel; ^cCyril Poupon; ^cIvy Uszynski; ^{a,d}Christophe Destrieux; ^{a,d}Igor Lima Maldonado; ^aFrédéric Andersson

^a Inserm U1253, iBrain, Université de Tours, Tours, France

^b Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

^c BAOBAB, NeuroSpin, Paris-Saclay University, CNRS, CEA, France

^d CHRU de Tours, Tours, France

* These authors contributed equally

INTRODUCTION: Within the gyral white matter, three types of fibers converge: association, projection, and commissural. Currently, models of gyral white matter structural organization based on autoradiographic studies conducted in non-human primates describe their trajectory until the fibers arrive near the grey matter. However, there is little information characterizing their organization within the gyrus. The development of ultra-high field *ex vivo* MRI and advances in tractography algorithms, at the mesoscopic resolution, now allow us access to this intermingled fibers' organization. We sought to investigate the structural organization of white matter in the precentral gyrus (PrCG) of the macaque brain, using an ultra-high field 11.7T diffusion MRI dataset.

METHODS: The post-mortem brain of a healthy adult male cynomolgus macaque (*Macaca Fascicularis*) was scanned on a preclinical Bruker BioSpec MRI 11.7T with an MSME sequence (TR=350ms, TE=20ms, 100 μm^3 isotropic resolution, total scan duration=30h) for the anatomical dataset and with a 3D-segmented EPI PGSE sequence (32 segments; 3-shells q-space sampling at $b=1500/4500/8000 \text{ s/mm}^2$ along 25/60/90 diffusion directions; TE=24.33ms; TR=250ms; 250 μm^3 isotropic resolution; total scan duration=99h) for the diffusion dataset. Regularized streamline probabilistic tractography was performed using Ginkgo, seeding within a mask corresponding to the white matter plus the grey/white matter interface (27 seeds per voxel, forward step=62.5 μm , maximum aperture angle of 15°), stopping streamlining at the mask boundary or when the GFA falls below 0.02. Regions of interest (ROIs) were manually segmented, by 2 independent observers: PrCG, cortical grey matter, basal ganglia as one ROI, brainstem and cerebellum as one ROI, several slices of the internal capsules, anterior commissure, and the corpus callosum. They were used to filter the tractogram into projection, association, and commissural fibers. We used the virtual dissection tools in DSI Studio to further filter the resulting tracts and remove artifactual fibers.

RESULTS: Among the fibers ending in the PrCG, 72% were association fibers mostly short and strongly curved, corresponding to intergyral fibers poorly described in the literature. Projection fibers accounted for 7% of the fibers and commissural fibers for 18. Fibers converged towards the gyrus in partially intermingled strata and then crossed extensively as they reached the grey/white matter interface. Association fibers, traveling mostly at the extremities of the gyrus were then found along the gyrus convexity. Projection fibers approached the gyrus at its center but projected to the superior border and anteroinferior extremity with low density in the middle of the gyrus convexity. Commissural fibers were also found at its center but then projected at the gyrus's dorsomedial end and its posterior border.

CONCLUSION: Using ultra-high resolution MRI data and tractography, we depicted the intra-gyral organization of white matter of the PrCG. We observed a basal arrangement in partially intermingled strata, transitioning to numerous crossings at the grey/white matter interface. The distribution of each type of fibers highlights the predominance of associative fibers in the PrCG and its functional heterogeneity. Our results are consistent with recent functional MRI studies in humans showing regions of body/action somato-cognitive functions interrupt and intermingle with regions specialized for motor function. Thus, we showed that the PrCG, often simplified as the primary motor gyrus, has a strong associative component that intermingles with motor regions. The ability of ultra-high resolution MRI to reconstruct fiber pathways in and around the gyrus demonstrates the potential of this technique to bridge data acquired from macaque studies to human neuroanatomy.