

# 1<sup>re</sup> JOURNÉE SCIENTIFIQUE DÉPARTEMENT DE NEUROSCIENCES

**8 mai 2018**

Université de Montréal  
Pavillon 3200 Jean-Brillant  
Local B-2285

## **Conférenciers d'honneur**

**Dr Pierre Duquette**  
« Parcours personnel et universitaire »

**Dr Serge Rossignol**  
« En avant, marche ! »



Département de neurosciences  
Faculté de médecine

Université   
de Montréal et du monde.





FACULTE DE MEDECINE, DEPARTEMENT DE NEUROSCIENCES  
**1<sup>RE</sup> JOURNEE SCIENTIFIQUE ANNUELLE**

PROGRAMME

**Mardi 8 mai 2018 au Pavillon 3200, rue Jean-Brillant**  
**Salle B – 2285 : présentations orales**  
**Cafétéria du 3200 Jean-Brillant : présentations affichées**

- 08h00** **Mot de bienvenue**  
 Patrick Cossette, directeur
- 08h30** **Présentations orales I**  
 Modérateur : Dr Christian Stapf
- Ischémie et pathologie vasculaire*  
**Ahmad Nehme**, Laboratoire de la Dre Laura Gioia  
 « EMS Diversion of Suspected Large Vessel Occlusion Stroke Is Associated With Improved Endovascular Treatment Times and Outcomes »
- 08h50** *Neurosciences moléculaires et cellulaires*  
**Andrea Barabino**, Laboratoire du Dr Gilbert Bernier  
 « Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Cone Photoreceptors for Retinal Degenerative Disease Modeling »
- 09h10** *Neurobiologie du comportement*  
**Alice Servonnet**, Laboratoire de la Dre Anne-Noël Samaha  
 « Augmenter l'activité neuronale dans l'amygdale est-elle récompensante? Évaluation par optogénétique *in vivo* chez le rat »
- 09h30** **Pause-santé et présentations par affiche – Session 1**

**10h45 Présentations orales II**

Modératrice : Dre Nicole Leclerc

*Maladies neurodégénératives et neuromusculaires*

**Éric Martineau**, Laboratoire du Dr Richard Robitaille

« Réarrangement dynamique de l'arborisation axonale des motoneurones dans un modèle de la sclérose latérale amyotrophique »

**11h05 Synapses, circuits neuronaux et neurophysiologie**

**Charles Ducrot**, Laboratoire du Dr Louis-Éric Trudeau

« Hétérogénéité moléculaire des terminaisons axonales dopaminergiques »

**11h25 Conférencier d'honneur : Dr Pierre Duquette, neurologue**

« Parcours personnel et universitaire »

**12h25 Lunch - Cafétéria du Pavillon 3200, rue Jean-Brillant****13h30 Présentations orales III - Neuroinflammation et sclérose en plaques**

Modératrice : Dre Nathalie Arbour

**Camille Grasmuck**, Laboratoire du Dr Alexandre Prat

« Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule regulates B cell migration across Central Nervous System Barriers »

**13h50 Florent Lemaitre**, Laboratoire de la Dre Nathalie Arbour

« The Cytokine Il-27 Shapes the Properties of Human Astrocytes and Neurons in the Context of Multiple Sclerosis »

**14h10 Oumarou Ouédraogo**, Laboratoire de la Dre Catherine Larochelle

« The role of Th17 lymphocytes in Drug Refractory Epilepsy »

**14h30 Pause-santé et présentations par affiche - Session 2****15h45 Présentations orales IV - Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

Modératrice : Dre Marina Martinez

**Ian Moreau-Debord**, Laboratoire du Dr Numa Dancause

« Rapid Changes of Neuronal Activity in both the Ipsi and Contralateral Ventral Premotor Cortex (PMv) after Cortical Injury »

**16h05 Marco Bonizzato**, Laboratoire de la Dre Marina Martinez

« Cortical Microstimulation to Harness Corticospinal Neuroplasticity after Spinal Cord Injury in the Rat »

**16h25 Conférencier d'honneur : Dr Serge Rossignol, professeur associé**

« En avant, marche! »

**17h25 Clôture de la Journée****17h30 Cocktail et remise de prix d'excellence (Cafétéria Jean-Brillant)**

Présentateur/ Présentatrice	Présentation orale	Affiche de laboratoire	Affiche de recherche	Séance	Page
ALLAIN Florence			11	Matinée	28
BADJI Atef			3	Matinée	20
BALLESTER ROIG Maria Neus		6		Matinée	23
BARABINO Andrea	B		5	Matinée	9 - 22
BELLEVILLE Sylvie		24		Après-midi	43
BONIZZATO Marco	J			Après-midi	17
BROWN Andrew			38	Après-midi	59
CALCE Sara-Ivana			43	Après-midi	64
CARMENA MORATALLA Ana		26		Après-midi	46
CHAMI Sirin		33	34	Après-midi	54 - 55
COCHARD Loïc			13	Matinée	30
DANCAUSE Numa		35		Après-midi	56
DEA Melvin			40	Après-midi	61
DELIVET-MONGRAIN Hugo		39		Après-midi	60
DI CRISTO Graziella		31		Après-midi	52
DUCROT Charles	E		15	Matinée	12 - 33
FERNANDES Karl		12		Matinée	29
GIGUÈRE Nicolas		14		Matinée	31
GRASMUCK Camille	F		30	Après-midi	13 - 51
HAMAM Rimi			4	Matinée	21
HANNOU Lydia			7	Matinée	24
JAMANN Hélène			29	Après-midi	50
KIBAR Zoha		8		Matinée	25
LABARRE Audrey			23	Matinée	42
LAROCHELLE Catherine		28		Après-midi	48
LAVERTU JOLIN Marisol			32	Après-midi	53
LEMAITRE Florent	G		27	Après-midi	14 - 47
LEMMETTI Nicolas			44	Après-midi	65

Présentateur/ Présentatrice	Présentation orale	Affiche de laboratoire	Affiche de recherche	Séance	Page
MANCEAU Romane			45	Après-midi	66
MARCHAND Sandrine		16		Matinée	35
MARTIN Christophe			41	Après-midi	62
MARTINEAU Éric	D			Matinée	11
MARTINEZ Marina		37		Après-midi	58
MOREAU-DEBORD Ian	I		36	Après-midi	16 - 57
NDIAYE Ndeye Aissatou		10		Matinée	27
NEHME Ahmad	A		2	Matinée	8 - 19
OUÉDRAOGO Oumarou	H			Après-midi	15
PROVOST Frédéric			17	Matinée	36
QUINTERO Heberto		18	19	Matinée	37 - 38
RHEAULT Sylvie			25	Après-midi	45
ROSSIGNOL Elsa		42		Après-midi	63
SEMMLER Sabrina		20		Matinée	39
SERVONNET Alice	C			Matinée	10
SIDIBÉ Hadjara			21	Matinée	40
STAPF Christian		1		Matinée	18
TOSSING Gilles		22		Matinée	41
WANG Mingqin			9	Matinée	26

## INDEX DES THÉMATIQUES DES PRÉSENTATIONS

- **Ischémie et pathologie vasculaire**
- **Neurosciences cellulaires et moléculaires**
- **Neurobiologie du comportement**
- **Maladies neurodégénératives et neuromusculaires**
- **Neuroinflammation et sclérose en plaques**
- **Synapses, circuits neuronaux et neurophysiologie**
- **Démences et mémoire**
- **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**
- **Épilepsie, génétique et troubles neurodéveloppementaux**
- **Neuroendocrinologie et métabolisme énergétique**

## INDEX DES PRÉSENTATIONS AFFICHÉES

### ● **Ischémie et pathologie vasculaire**

Affiche 1 – Christian Stapf

Affiche 2 – Ahmad Nehme

Affiche 3 – Atef Badji

### ● **Neurosciences cellulaires et moléculaires**

Affiche 4 – Rimi Hamam

Affiche 5 – Andrea Barabino

Affiche 6 – Maria Neus Ballester Roig

Affiche 7 – Lydia Hannou

Affiche 8 – Zoha Kibar

Affiche 9 – Mingqin Wang

### ● **Neurobiologie du comportement**

Affiche 10 – Ndeye Aissatou Ndiaye

Affiche 11 – Florence Allain

### ● **Maladies neurodégénératives et neuromusculaires**

Affiche 12 – Karl Fernandes

Affiche 13 – Loïc Cochard

Affiche 14 – Nicolas Giguère

Affiche 15 – Charles Ducrot

Affiche 16 – Sandrine Marchand

Affiche 17 – Frédéric Provost

Affiche 18 – Heberto Quintero

Affiche 19 – Heberto Quintero

Affiche 20 – Sabrina Semmler

Affiche 21 – Hadjara Sidibé

Affiche 22 – Gilles Tossing

Affiche 23 – Audrey Labarre

Affiche 24 – Sylvie Belleville

Affiche 25 – Sylvie Rheault

### ● **Neuroinflammation et sclérose en plaques**

Affiche 26 – Ana Carmella Moratalla

Affiche 27 – Florent Lemaître

Affiche 28 – Catherine Laroche

Affiche 29 – Hélène Jamann

Affiche 30 – Camille Grasmuck

### ● **Synapses, circuits neuronaux et neurophysiologie**

Affiche 31 – Graziella Di Cristo

Affiche 32 – Marisol Lavertu Jolin

- **Démences et mémoire**

Affiche 33 – Sirin Chami

Affiche 34 – Sirin Chami

- **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

Affiche 35 – Numa Dancause

Affiche 36 – Ian Moreau-Debord

Affiche 37 – Marina Martinez

Affiche 38 – Andrew Brown

Affiche 39 – Hugo Delivet-Mongrain

Affiche 40 – Melvin Dea

Affiche 41 – Christophe Martin

- **Épilepsie, génétique et troubles neurodéveloppementaux**

Affiche 42 – Elsa Rossignol

Affiche 43 – Sara-Ivana Calce

Affiche 44 – Nicolas Lemmetti

- **Neuroendocrinologie et métabolisme énergétique**

Affiche 45 – Romane Manceau

## PRÉSENTATIONS ORALES

### ● Ischémie et pathologie vasculaire

#### Présentation orale A – Ahmad Nehme

##### **EMS DIVERSION OF SUSPECTED LARGE VESSEL OCCLUSION STROKE IS ASSOCIATED WITH IMPROVED ENDOVASCULAR TREATMENT TIMES AND OUTCOMES**

A. Nehme, Y. Deschaintre, A. Poppe, C. Odier, N. Daneault, C. Stapf, G. Jacquin, L. Gioia.

**Questions de recherche:** Prehospital identification of large vessel occlusion (LVO) stroke may expedite treatment by bypassing primary stroke centers (PSC) in favour of direct transfer to comprehensive stroke centers (CSC) with endovascular capabilities. We assessed whether Emergency Medical Services (EMS) diversion of LVO stroke directly to CSC accelerated treatment times and improved outcomes.

**Méthodologie:** A single-centre retrospective comparative analysis of endovascular treatment times and 3-month outcomes of patients transferred for thrombectomy in a 10-month period prior to and a 6-month period following implementation of an EMS diversion protocol of patients with high Cincinnati Prehospital Stroke Scale score (3/3) directly to CSC. In the pre-implementation period, door to groin puncture time (DTP) was calculated from time of first medical contact at PSC to groin puncture at CSC. These times were compared to similar measures post-implementation.

**Résultats:** In the year prior to implementation, 48 LVO stroke patients were transferred from PSC subsequently affected by EMS diversion with a median (IQR) DTP of 137 (108-162) minutes. Following implementation, 29 patients diverted directly to CSC underwent thrombectomy with a median (IQR) DTP of 58 (40-77) (median difference: 79 minutes,  $p < 0.001$ ). Following implementation, 52% of patients achieved functional independence (mRS 0-2) at 3 months compared to 40% pre-implementation ( $p = 0.35$ ).

**Conclusions et perspectives:** EMS diversion of LVO stroke directly to CSC significantly reduces endovascular treatment times and may be associated with increased rates of functional independence. This requires validation in larger cohorts.

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Présentation orale B – Andrea Barabino

#### MODELING HUMAN SYNDROMIC CILIOPATHIES USING IPSC-DERIVED CONE PHOTORECEPTOR SHEETS

**Andrea Barabino**<sup>1</sup>, Anthony Flamier<sup>1</sup>, Roy Hanna<sup>1</sup>, Benjamin Freedman<sup>2</sup>, and Gilbert Bernier<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Stem Cell and Developmental Biology Laboratory, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 Boul. l'Assomption, Montreal, Canada, H1T 2M4.

<sup>2</sup> University of Washington, Washington DC, USA

<sup>3</sup> Department of Neurosciences

<sup>4</sup> Department of Ophthalmology, University of Montreal, Montreal, Canada

Ciliopathies encompass a group of heterogeneous genetic diseases affecting proteins involved in primary cilium structure and function. Merkel-Gruber (MKS) and Bardet Biedl (BBS) syndromes are respectively severe and mild ciliopathies characterized by skeletal and neuro-development anomalies, including polydactylism, mental retardation, and retinal degeneration. Herein we described the generation and molecular characterization of iPSC-derived photoreceptor sheets from control, MKS and BBS patients. MKS and BBS photoreceptors displayed significant common alterations in the expression of hundreds of developmental genes, including homeobox transcription factors and members of the Wnt, Notch and BMP morphogenetic pathways. Induction and accumulation of the crystallin molecular chaperones were prominent in both MKS and BBS photoreceptors, suggesting a stress response to misfolded proteins. Unique to MKS photoreceptors was the supernumerary centrioles and cilia and the aggregation of ciliary proteins. Unique to BBS retinal progenitors and photoreceptors was the accumulation of DNA damage and activation of mitotic spindle checkpoint proteins. This study reveals how combining stem cell reprogramming and organogenesis technologies with next-generation sequencing enable the elucidation of molecular and cellular mechanisms involved in human ciliopathies.

## ● Neurobiologie du comportement

### Présentation orale C – Alice Servonnet

#### **AUGMENTER L'ACTIVITÉ NEURONALE DANS L'AMYGDALE EST-ELLE RÉCOMPENSANTE? ÉVALUATION PAR OPTOGÉNÉTIQUE IN VIVO CHEZ LE RAT**

Alice Servonnet, Giovanni Hernandez, Pierre-Paul Rompré et Anne-Noël Samaha

**Questions de recherche:** Des stimuli neutres à la base mais qui précèdent une récompense acquièrent un pouvoir attractif. L'amygdale, particulièrement les noyaux basolatéral (BLA) et central (CeA), est impliquée dans la réponse à ces stimuli conditionnés (SC). Nous souhaitons évaluer l'effet de l'activation optogénétique de la BLA ou de la CeA sur le pouvoir attractif des SC. Pour ce faire, l'opsine, ChR2 sera introduite dans les neurones BLA ou CeA. Ceux-ci seront ensuite activés avec une lumière laser. Nous avons d'abord effectué deux expériences critiques. Dans la première, nous avons confirmé que la lumière laser induit des potentiels d'action seulement en présence de la ChR2. Ensuite, nous avons déterminé si l'activation optogénétique de la BLA ou de la CeA a un effet renforçant, ce qui pourrait confondre les résultats dans l'étude des SC

**Méthodologie:** Des rats ont reçu dans la BLA ou la CeA un virus transfectant seulement les neurones, et livrant soit le gène du ChR2-eYFP ou du eYFP seul. Dans l'expérience 2, des fibres optiques ont aussi été implantées au-dessus des sites d'injection. Les expériences ont débuté  $\geq$  quatre semaines après l'injection du virus. Dans l'expérience 1, des potentiels d'action ont été enregistrés par électrophysiologie in vivo sur des rats anesthésiés. Dans l'expérience 2, les rats pouvaient appuyer pendant plusieurs sessions sur un levier qui leur livrait des photostimulations.

**Résultats:** L'application d'une lumière laser (465 nm, 10 mW, salves de 5 ms, 1-20 Hz) induit des potentiels d'action seulement dans les neurones de la BLA et de la CeA transfectés avec le virus ChR2-eYFP, mais non le virus eYFP. De plus, seulement les rats ChR2-CeA appuient plus sur le levier pour obtenir des photostimulations par rapport aux animaux témoins, même quand chaque photostimulation coûte plusieurs appuis.

**Conclusions et perspectives:** L'activation optogénétique de la CeA est récompensante, mais l'activation optogénétique de la BLA ne l'est pas. Ces travaux permettent de mieux définir les fonctions de l'amygdale dans le système de récompense.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Présentation orale D – Éric Martineau

#### RÉARRANGEMENT DYNAMIQUE DE L'ARBORISATION AXONALE DES MOTONEURONES DANS UN MODÈLE DE LA SLA

Martineau E., Di Polo A., Vande Velde C., Robitaille R.

**Questions de recherche:** La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative s'attaquant aux motoneurones spinaux et corticaux. Bien que la perte des jonctions neuromusculaires (JNM) soit un événement précoce de la pathologie, plusieurs études suggèrent qu'elle serait simplement le reflet de la dégénérescence des motoneurones spinaux. Cependant, prévenir la mort neuronale n'améliore pas nécessairement la perte de JNMs, suggérant que les deux événements puissent être indépendants. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que si la perte de JNMs n'est pas une conséquence de la dégénérescence du motoneurone, cette perte devrait être asynchrone au sein d'une même arborisation axonale et s'échelonner sur plusieurs semaines.

**Méthodologie:** Afin de directement évaluer cette possibilité, nous avons effectué de l'imagerie in vivo sur des arborisations axonales uniques dans le Tibialis antérieur durant une période de 3 mois chez un modèle murin de la SLA (souris SOD1G37R).

**Résultats:** Nous avons observé que certaines branches axonales se rétractaient de façon asynchrone de leurs JNMs alors que d'autres étaient maintenues pour plusieurs semaines. Ces pertes focales avaient tendance à se propager en suivant un patron spatio-temporel précis. De plus, la perte progressive de JNMs était accompagnée par des bourgeonnements axonaux et la formation de nouveaux contacts synaptiques sur d'autres JNMs qui n'étaient pas initialement innervées par cet axone moteur. Cette réorganisation dynamique résultait en une augmentation nette de la taille de l'arborisation axonale, masquant ainsi la perte de JNMs sous-jacente.

**Conclusions et perspectives:** Nos résultats supportent donc un modèle selon lequel la perte de JNMs durant la SLA est un processus dynamique et lent qui ne dépend pas directement de la mort neuronale.

## ● Synapses, circuits neuronaux et neurophysiologie

### Présentation orale E – Charles Ducrot

#### HÉTÉROGÉNÉITÉ MOLÉCULAIRE DES TERMINAISONS AXONALES DOPAMINERGIQUES

Charles Ducrot, Charlotte Michaud-Tardif, Anne-sophie Racine, Samuel Burke-Nani, Marie-Josée Bourque, Brooks G Robinson, John T Williams and Louis-Eric Trudeau

Les neurones dopaminergiques (DA) de la substance noire compacte (SNc) et de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) établissent une arborisation axonale complexe comprenant des terminaisons axonales qui semblent être principalement non-synaptiques, comme le révèlent de précédentes observations *in vivo* en microscopie électronique. Notre objectif était de tester l'hypothèse que la constitution moléculaire des terminaisons synaptiques et non-synaptiques établies par les neurones DA est différente. Pour répondre à cette question, nous avons développé un système de cultures primaires de neurones DA issus de souris transgéniques TH-GFP. Les neurones DA primaires issus de la SNc ou de la VTA ont été placés en co-culture avec des neurones striataux. Considérant certains travaux antérieurs montrant qu'une partie des neurones DA sont capables de libérer du glutamate ou du GABA à partir de certaines de leurs terminaisons, nous avons pris avantage des marqueurs postsynaptiques PSD95 et géphyrine pour caractériser le domaine axonal de ces neurones. Aussi, en utilisant une souris transgénique exprimant le récepteur dopaminergique D2 couplé avec la GFP (D2R-KI), nous avons évalué la proportion de terminaisons DA colocalisant avec le récepteur postsynaptique D2. Considérant que le développement de contacts synaptiques dans la plupart des neurones implique des protéines trans-synaptiques comme les neurexines et les protéines tyrosine phosphatase de type sigma (PTPsigma), nous avons régulé à la hausse ou à la baisse l'expression de ces protéines dans le but d'évaluer leur rôle dans la formation des synapses DA. L'immunocytochimie et la microscopie confocale ont été utilisées pour examiner la colocalisation de marqueurs présynaptiques comme la synaptotagmine 1 (SYT1), VMAT2 ou Bassoon avec des marqueurs postsynaptiques comprenant PSD95, géphyrine ou le D2R. Nos résultats montrent qu'*in vitro*, la grande majorité des terminaisons DA des neurones de la SNc expriment les marqueurs présynaptiques SYT1 et VMAT2. En utilisant FM1-43, un marqueur du cycle vésiculaire, nous avons trouvé que la majorité de ces varicosités étaient actives. Cependant, seule une minorité était associée au marqueur de la zone active présynaptique Bassoon ou aux marqueurs postsynaptiques PSD95 et géphyrine. La surexpression avec des vecteurs viraux de la Neurexine 1 mais pas de la Neurexine 3 a augmenté la formation de synapses excitatrices et inhibitrices établies par les neurones DA d'environ 50%. Nous avons également constaté que la régulation à la baisse de PTPsigma a diminué la proportion de synapses excitatrices établies par les neurones DA d'environ 40%. Ces résultats permettent de mieux comprendre l'origine de la très grande hétérogénéité de l'arborisation axonale des neurones DA.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Présentation orale F – Camille Grasmuck

#### **ACTIVATED LEUKOCYTE CELL ADHESION MOLECULE REGULATES B CELL MIGRATION ACROSS CENTRAL NERVOUS SYSTEM BARRIERS**

Camille Grasmuck\*, Laure Michel\*, Evelyn Peelen, Marc-André Lécuyer, Stephanie Zandee, Tessa Dhaeze, Jorge Ivan Alvarez, Lyne Bourbonnière, Sandra Larouche, Pierre Duquette, Amit Bar-Or, Jennifer Gommerman, Alexandre Prat

**Questions de recherche:** B cell infiltration into the central nervous system (CNS) seems to be an important event in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). However, specific molecules involved in their migration are unknown. We have identified the expression of the adhesion molecule ALCAM on a subset of B cells. We hypothesize that ALCAM is a marker for pathogenic B cells and that it is involved in facilitating their transmigration into the CNS.

**Méthodologie:** B cells of healthy donors (HD) and MS patients were characterized by flow cytometry (FACS). The presence of these cells in lesions of post-mortem MS brain tissue was assessed with immunofluorescence/confocal microscopy and FACS. The role of ALCAM in B cell migration was studied in our in vitro blood-CNS-barrier transmigration assay using sorted ALCAM<sup>+</sup> and ALCAM<sup>neg</sup> B cells from HD. Also, ALCAM involvement in B cell migration was studied in vivo in a mouse model for neuroinflammation (EAE) using intravital 2-photon microscopy and FACS.

**Résultats:** ALCAM<sup>+</sup>B cells expressed high levels of CD80 and CD86 (activation markers), CD27 (memory marker) and higher levels of IL-6, GM-CSF and TNF $\alpha$  (pro-inflammatory cytokines). Also, upon activation in vitro, ALCAM expression is increased. Interestingly, ALCAM<sup>+</sup> B cells are over-represented in the periphery of MS patients and in cortical lesions compared to white matter lesions in MS brain tissue. In vitro, B cell migration is decreased by blocking ALCAM. In vivo, anti-ALCAM prophylactic treatment reduced EAE severity in mice and reduced B cell infiltration into the CNS.

**Conclusions et perspectives:** ALCAM expression identifies a pathogenic B cell subpopulation. Moreover, our findings demonstrate that ALCAM facilitates the infiltration of these cells into the CNS. Targeting ALCAM prevents pathogenic B cell infiltration into the CNS. Therefore, ALCAM is a promising target for the development of an effective and more specific therapy for MS with reduced side effects.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Présentation orale G – Florent Lemaitre

#### THE CYTOKINE IL-27 SHAPES THE PROPERTIES OF HUMAN ASTROCYTES AND NEURONS IN THE CONTEXT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Florent Lemaitre, Ana Carmena Moratalla, Elie Haddad, Nathalie Arbour

**Questions de recherche:** Perturbed astrocyte functions have been associated to the pathobiology of multiple sclerosis (MS). In MS brains, astrocytes and neurons functions are altered but the exact impact of such alterations is still incompletely resolved. Interleukin-27 (IL-27) exhibits pro and anti-inflammatory properties upon binding to its receptor (IL-27R). We previously showed that human astrocytes in MS brain lesions and in-vitro can express both IL-27 and IL-27R. We speculate that local CNS IL-27 production alters numerous functions of astrocytes and neurons in MS brains.

**Méthodologie:** Primary human astrocytes and neurons are obtained from human fetal brains and are grown in-vitro under normal or inflamed conditions before being stimulated with recombinant IL-27.

**Résultats:** We demonstrated that IL-27 induces both STAT1 and the NF- $\kappa$ B pathway in human astrocytes. We also observed that IL-27 enhances the expression of immunoregulatory molecules such PDL-1 and IDO-1, known to dampen T cell activation, by astrocytes. IL-27 also increases ICAM1, an adhesion molecule involved in T cell infiltration and astrocytes/T cell immunological synapse formation. IL-27 also induces the secretion of key immune mediators such as CXCL9, 10 and 11, IL-18BP, sICAM in both resting and inflamed astrocytes. We also demonstrated that human neurons express IL-27R and respond to IL-27 in-vitro by triggering STAT1 phosphorylation. IL-27 affects the expression of immune molecules by neurons; it induces PD-L1 but do not IDO-1 in these cells.

**Conclusions et perspectives:** Our results support the notion that IL-27 distinctly modifies immune functions of human astrocytes and neurons and that such impact could affect the brain of MS patients.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Présentation orale H – Oumarou Ouédraogo

#### THE ROLE OF TH17 LYMPHOCYTES IN DRUG REFRACTORY EPILEPSY

O. Ouédraogo, H. Jamann, M.-L. Clenet, , A. Daigneault, B. Lahav, A. Bérubé, P. Cossette, M. Keezer, D.K. Nguyen, C. Larochelle

**Questions de recherche:** We hypothesize that DRE is associated with a chronic low-grade activation of the immune system, characterized by an increased frequency of encephalitogenic Th17 lymphocytes and higher levels of pro-inflammatory cytokines.

**Méthodologie:** Subjects between 20-50 years old with a diagnosis of focal epilepsy without concomitant autoimmune diseases are recruited at the CHUM epilepsy clinic. The profile of peripheral blood T lymphocytes from DRE patients is compared to well-controlled epilepsy and healthy controls. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) are isolated by gradient density centrifugation before ex-vivo analysis of surface markers (flow cytometry). Total CD4 T lymphocytes are magnetically isolated from PBMCs and stimulated overnight for cytokine expression analysis

**Résultats:** Our preliminary data (n = 20 subjects/group) suggest an increased expression of surface markers (CD25, CD146, CD161, CCR6) in well-controlled epilepsy compared to DRE. The proportion of CD4 T cells expressing pro-inflammatory cytokines (IL-17A, IFN- $\gamma$ , GM-CSF, TNF $\alpha$ ) is higher in DRE than well-controlled epilepsy, while anti-inflammatory cytokines (IL10, IL4) tend to be lower in DRE compared to well-controlled epilepsy.

**Conclusions et perspectives:** Our preliminary results suggest an increased frequency of pro-inflammatory CD4 T lymphocytes in DRE compared to well-controlled epilepsy. We will recruit a total of 120 subjects (40/group). An analysis of serum cytokines (ELISA) and of transcription factors expressed by CD4 (qPCR) will also be performed.

## ● Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes

### Présentation orale I – Ian Moreau-Debord

#### RAPID CHANGES OF NEURONAL ACTIVITY IN BOTH THE IPSI AND CONTRALESIONAL VENTRAL PREMOTOR CORTEX (PMV) AFTER CORTICAL INJURY

Moreau-Debord I., Serrano E., Quessy S., Dancause N.

**Questions de recherche:** Following a stroke, the primary motor cortex (M1) is often damaged leading to motor deficits such as a loss of fine motor skills of the contralateral limbs. Imaging studies have shown that there is atypical hemodynamic activity in the remaining ipsi and contralesional intact cortex. However, we have limited understanding of the neuronal reorganization that occurs in this complex and distributed cortical network.

**Méthodologie:** Two macaque monkeys were trained on a pellet retrieval task that required reach-to-grasp movements with the right or left arm. Chronic multi-electrode array recordings were performed to study the rapid reorganization of neural activity in the ventral premotor cortex (PMv) of both hemispheres after M1 inactivation. In each experimental session, behavioral and neuronal data were recorded prior and after injection of Muscimol, a GABA agonist, in the left M1. We compared neural activity before and after inactivation by analyzing changes of firing patterns that occurred with the onset of behavioral impairments during movements of the right hand.

**Résultats:** Prior to the injury, PMv neurons showed typical activity, with most neurons being active during use of either hand and for several phases of the movement, such as reach and grasp. After the injury, the neural activity in both hemispheres decreased during use of the non-paretic hand. In contrast, neural activity in both hemispheres increased during use of the paretic hand. These effects were particularly pronounced for the ipsilesional PMv, with neural activity increasing specifically when the animals used the paretic hand relative to the non-paretic hand. Similar results were observed in neurons with bursts of activity more tuned to reach or to grasp, but were more prominent in grasp related neurons.

**Conclusions et perspectives:** Our results demonstrate that M1 lesions rapidly induce robust changes in PMv neural activity of both hemispheres.

## ● **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

### **Présentation orale J – Marco Bonizzato**

#### **CORTICAL MICROSTIMULATION TO HARNESS CORTICOSPINAL NEUROPLASTICITY AFTER SPINAL CORD INJURY IN THE RAT**

Marco Bonizzato, Marina Martinez

**Questions de recherche:** Spinal cord injuries interrupt the pathways between the brain, which controls voluntary movements, and the spinal networks that generate locomotion. Over time the nervous system modifies its networks to restore voluntary (in particular cortical) control of movement. A long-standing and fundamental question in spinal cord injury research is how can we harness these plastic mechanisms to foster recovery?

**Méthodologie:** We developed a chronic cortical mapping technique. By using an electrode array, we deliver targeted trains of stimulation to the hindlimb motor cortex. Before and after an injury, we recorded changes in evoked responses on leg muscles. Stimulation can be delivered during walking to increase cortical activity during leg flexion. We evaluated acute and chronic effects of cortical stimulation on leg kinematics after spinal cord injury in various locomotor tasks (open field, treadmill, and ladder).

**Résultats:** After a thoracic hemisection targeting the left cord the right cortex loses its contralateral connections to the leg muscles. By following changes in muscle potentials evoked by brain stimulation, we showed that the cortex recovers a synaptic pathway to control motoneurons and generate leg movements 5 to 10 days after injury. Rats who receive neuroprosthetic therapy showed an immediate alleviation of motor deficits. When therapy was delivered for 3 weeks, rats displayed an increase in motor recovery, which was retained long after the therapy is terminated.

**Conclusions et perspectives:** Our results show that the motor cortex contributes to recovery of walking after spinal cord injury. Furthermore, we propose the first demonstration of a supraspinal intervention capable to remarkably contribute restoring precise leg control. In the next months we are going to optimize the protocol to make the technique minimally invasive and allow translation to clinic, for the benefit of people living with spinal cord injury.

## **PRÉSENTATIONS AFFICHÉES**

### ● **Ischémie et pathologie vasculaire**

#### **Affiche 1 – Christian Stapf**

##### **GROUPE NEUROVASCULAIRE**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Nicole Daneault, Yan Deschaintre, Laura Gioia, Grégory Jacquin, Céline Odier, Alexandre Y. Poppe, Jean Raymond, Daniel Roy, Christian Stapf, Alain Weill.

##### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- Traitement d'aigu de l'ischémie cérébrale
- Maladies hémorragiques cérébrales
- Prise en charge préhospitalière de l'AVC
- Imagerie neurovasculaire cérébrale

##### **Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:**

- Étude de cohorte longitudinale
- Essai clinique randomisé
- Épidémiologie

##### **Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:**

- Imagerie cérébrale et intelligence artificielle
- Essai clinique multidisciplinaire (neurologie-neuroradiologie-neurochirurgie-anesthésiologie)
- Étude populationnelle (Île de Montréal)

## ● Ischémie et pathologie vasculaire

### Affiche 2 – Ahmad Nehme

#### **EMS DIVERSION OF SUSPECTED LARGE VESSEL OCCLUSION STROKE IS ASSOCIATED WITH IMPROVED ENDOVASCULAR TREATMENT TIMES AND OUTCOMES**

A. Nehme, Y. Deschaintre, A. Poppe, C. Odier, N. Daneault, C. Stapf, G. Jacquin, L. Gioia.

**Questions de recherche:** Prehospital identification of large vessel occlusion (LVO) stroke may expedite treatment by bypassing primary stroke centers (PSC) in favour of direct transfer to comprehensive stroke centers (CSC) with endovascular capabilities. We assessed whether Emergency Medical Services (EMS) diversion of LVO stroke directly to CSC accelerated treatment times and improved outcomes.

**Méthodologie:** A single-centre retrospective comparative analysis of endovascular treatment times and 3-month outcomes of patients transferred for thrombectomy in a 10-month period prior to and a 6-month period following implementation of an EMS diversion protocol of patients with high Cincinnati Prehospital Stroke Scale score (3/3) directly to CSC. In the pre-implementation period, door to groin puncture time (DTP) was calculated from time of first medical contact at PSC to groin puncture at CSC. These times were compared to similar measures post-implementation.

**Résultats:** In the year prior to implementation, 48 LVO stroke patients were transferred from PSC subsequently affected by EMS diversion with a median (IQR) DTP of 137 (108-162) minutes. Following implementation, 29 patients diverted directly to CSC underwent thrombectomy with a median (IQR) DTP of 58 (40-77) (median difference: 79 minutes,  $p < 0.001$ ). Following implementation, 52% of patients achieved functional independence (mRS 0-2) at 3 months compared to 40% pre-implementation ( $p = 0.35$ ).

**Conclusions et perspectives:** EMS diversion of LVO stroke directly to CSC significantly reduces endovascular treatment times and may be associated with increased rates of functional independence. This requires validation in larger cohorts.

## ● Ischémie et pathologie vasculaire

### Affiche 3 – Atef Badji

#### L'IMPACT DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE SUR LA MICROSTRUCTURE DE LA SUBSTANCE BLANCHE DU CERVEAU

Atef Badji, Adrian Noriega de la Colina, Agah Karakuzu, Tanguy Duval, Maxime Lamarre-Cliche, Nikola Stikov, Julien Cohen-Adad, Hélène Girouard.

**Questions de recherche:** Avec le vieillissement de notre population, il est devenu impératif de déterminer les facteurs clés qui aident à maintenir la qualité de vie de nos a  n  s. La raideur des grosses artères telles que l'aorte est une condition commune qui se pose avec le vieillissement et se réfère à la capacité réduite des grands vaisseaux à amortir la pulsilit   sanguine générée par le coeur à chaque contraction. Une hypothèse est que la pulsilit   accrue au niveau des petits vaisseaux induit des altérations vasculaires en aval, telles que le remodelage vasculaire, la perte de capillaires et l'altération de la réactivité vasculaire, limitant l'apport en oxygène et de nutriments au tissu parenchymateux cérébral. Ceci mènerait à une altération de la matière blanche du cerveau, une atrophie cérébrale et une perturbation des processus cognitifs. Le but de cette étude est donc d'examiner l'impact de la rigidité artérielle sur la microstructure de la substance blanche chez 54 personnes âgées de 65 à 75 ans et sans démence.

**Méthodologie:** L'intégrité des fibres neuronales de la matière blanche du cerveau a été évaluée en utilisant des métriques de tenseur de diffusion et l'imagerie par transfert de magnétisation afin d'estimer l'intégrité axonale et l'état de la myélinisation. La rigidité artérielle a été mesurée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (cfPWV). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de l'atlas ICBM-DTI-81 sur 4 régions désignées comme vulnérables à l'augmentation de la rigidité artérielle.

**Résultats:** Nos résultats démontrent une association entre une altération de la microstructure de la matière blanche dans ces régions et une diminution des performances cognitives ( $p < 0.05$ ). Bien que nos résultats démontrent une association entre la cfPWV et une perte d'intégrité axonale ( $p < 0.05$ ), on ne peut pas en conclure de même pour l'état de myélinisation. En outre, contrairement au seuil de risque de 10m/s du cfPWV adopté par la Société Européenne d'hypertension, nos résultats suggèrent une limite se situant entre 8 et 8,5 m/s comme seuil de risque sur la microstructure de la matière blanche.

**Conclusions et perspectives:**   tant donné que l'incidence de la rigidité artérielle des dysfonctionnements cognitifs et de la démence augmente avec l'âge, la compréhension des mécanismes cérébrovasculaires sous-jacents devient cruciale dans une population vieillissante comme au Canada. Progresser vers de meilleures thérapies pour prévenir les dysfonctionnements cognitifs ne se produira pas sans une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent le vieillissement cérébral. Cette étude, suivie d'un essai à long terme visant à caractériser les biomarqueurs IRM permettra de prédire l'effet d'une rigidité artérielle élevée sur la progression du déclin cognitif et aidera ainsi à établir un traitement et une meilleure prise en charge du patient.

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Affiche 4 - Rimi Hamam

#### TARGETING GLIOBLASTOMA MULTIFORME CANCER STEM CELLS THROUGH EPIGENETIC DRUG THERAPY

Hamam Rimi, Flamier A, Abdouh M, Weetall M and Bernier G

**Questions de recherche:** Glioblastoma multiforme (GBM) are highly heterogeneous tumors containing a sub-population of cancer-initiating cell expressing the CD133 antigen. The BMI1 proto-oncogene is part of the Polycomb Repressive Complex 1 that regulates chromatin compaction and gene silencing. BMI1 is highly enriched in the CD133+ cells and its inhibition in cultured GBM tumors using shBMI1 viruses results in selective depletion of the CD133+ cell population. Xenotransplantation experiments in the brain of NOD/SCID mice revealed that BMI1 deficient CD133+ cells are unable to generate tumors. This suggests that BMI1 is a prime pharmaceutical target for the GBM treatment.

**Méthodologie:** The Aim is to test the effect of BMI1 inhibitors on GBM stem cell maintenance in vitro. First, we knockdown BMI1 in cultured GBM tumors using small hairpin RNA encoding (shBMI1) viruses then we compared it with the efficiency of pharmaceutical inhibition of BMI1 in vitro.

**Résultats:** BMI1 inhibitors can induce BMI1 protein degradation and inhibit GBM tumor growth in vitro.

**Conclusions et perspectives:** BMI1 inhibitors may be sufficient to prevent CD133+ cells renewal and overall cancer progression. In this study, tested the first cell- and blood-brain barrier permeable, orally administrable and nontoxic BMI1 inhibitors on primary GBM tumors in vitro. This work may lead to a new treatment to extend patient's lifespan and/or cure GBM.

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Affiche 5 - Andrea Barabino

#### **DIFFERENTIATION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS INTO CONE PHOTORECEPTORS FOR RETINAL DEGENERATIVE DISEASE MODELING**

Barabino Andrea, Flamier A, Hanna R, Freedman B, Bernier G.

**Questions de recherche:** Macular degenerations (MDs) are retinal disorders affecting millions of people worldwide. Photoreceptors (PRs), the specialized cells involved in phototransduction, progressively degenerate leading to vision loss. MD is observed in many ciliopathies such as Meckel-Gruber (MKS), Retinitis Pigmentosa and Bardet-Biedl (BBS) syndromes. Currently, there is no model or treatment available, making MDs incurable. We recently reported a method to differentiate human induced Pluripotent Stem cells (iPSc) into cone PRs. Our goal is to use this method, patient-specific iPSc, and gene editing technologies to model retinal diseases.

**Méthodologie:** We identified the causing mutations and generated iPSc from BBS (BBS10) and MKS (TMEM67) patients as well from healthy volunteers. IPS ctrl cells maintained for 60 days in differentiation media, spontaneously organize in a polarized, multi-layered tissue with more than 80% of cells expressing cone-PR markers. These “cones-sheets” shows the formation of Inner Segment, Connecting Cilium (CC) (positive for RPGR and RP2), and Outer Segment (OS) (positive for PNA and S-OPSIN).

**Résultats:** MKS PRs were characterized by the swelling of the OS (PNA staining) and the formation of large cytoplasmic aggregates containing RPGR. BBS PRs had poor OS formation and RPGR localization confined around the nuclei, as the migration to CC was totally lost.

**Conclusions et perspectives:** This work is a proof of principle that retinal diseases modeling using patient-specific iPSc is possible and it also opens new insights towards the cure of MDs.

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Affiche 6 – Maria Neus Ballester Roig

**LABORATORY OF MOLECULAR SLEEP PHYSIOLOGY, DIRECTED BY DR. VALÉRIE MONGRAIN. CENTRE D'ÉTUDES AVANCÉES EN MÉDECINE DE SOMMEIL, HÔPITAL DU SACRÉ-COEUR DE MONTRÉAL.**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** - Valérie Mongrain (Research director) - Chloé Provost (Research assistant and Animal health technician) - Pierre-Gabriel Roy (Research assistant) - Cassandra Charbonneau Areal (M.Sc. and Medecine student) - Lydia Hannou (M.Sc. student) - Julien Dufort-Gervais (M.Sc. student) - Maria Neus Ballester Roig (Ph.D. student) - Morgane Regniez (Ph.D. student)

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Our laboratory focuses on which are the molecular pathways involved in regulating sleep and circadian rhythms. We are also interested in how sleep loss affects different molecular pathways linking sleep homeostasis and synaptic plasticity. Besides, it will be crucial to integrate these findings to further understand the pathophysiology of sleep disorders and the associations between sleep disorders and psychiatric or neurological diseases. - Are the molecular clock factors regulating the transcription of adhesion molecules genes and which are the functional DNA sequences within their genes that are implied in this regulation, in vivo (mice) and in vitro (cell culture)? - How does sleep deprivation affect the expression (mRNA and protein levels) of adhesion molecules in mice? - How does the modulation of adhesion molecules affect markers of sleep intensity and biological rhythms in mice, and how do adhesion molecules modulate the response to sleep loss?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** - Electrophysiology (EEG and EMG) and EEG spectral analysis. - Telemetry. - Molecular biology (e.g., molecular cloning, histology, cellular culture, quantification of mRNA and protein expression, protein-protein and protein-DNA interactions by immunoprecipitation, etc.) - Behavioral assessments (e.g., Circadian activity, locomotion, cognition, etc.)

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Describe molecular pathways involved in sleep and circadian physiology, focusing on the role of core clock factors and synaptic molecules on the neuroplasticity underlying these mechanisms.

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Affiche 7 – Lydia Hannou

#### Neuroigin-1 gene regulation by core clock transcription factors

Lydia Hannou, Julien Dufort-Gervais, Maria Neus Ballester Roig, Pierre-Gabriel Roy, Valérie Mongrain

**Questions de recherche:** NEUROLIGIN-1 (NLGN1) is a post-synaptic adhesion molecule involved in the regulation of glutamatergic transmission and synaptic plasticity. It has been associated with different features of sleep and psychiatric disorders. Our previous work showed that the transcription factors CLOCK and BMAL1 bind to the Nlgn1 gene promoter in vivo, suggesting a possible regulation of Nlgn1 transcription by these factors. However, whether CLOCK/BMAL1 can directly activate Nlgn1 transcription is not yet known.

**Méthodologie:** We verified whether the heterodimer CLOCK/BMAL1, as well as their homologues NPAS2 and BMAL2, can activate the transcription of a region of Nlgn1 promoter using luciferase assays in COS-7 mammalian cells. Then, using site-directed mutagenesis and luciferase assays, we tested which nucleotides are involved in the binding and the possible transcriptional activity of clock factors via the Nlgn1 promoter region. Finally, we investigated how Nlgn1 expression is affected in Clock mutant mice by measuring Nlgn1 mRNA and protein levels.

**Résultats:** Our results show transcriptional activation of Nlgn1 in vitro mediated by CLOCK/BMAL1 and by combinations with their homologues NPAS2 and BMAL2. Moreover, CLOCK/BMAL1 activation via the Nlgn1 gene fragment was reduced by the kinase GSK3 $\beta$ , and by a mutated Nlgn1 promoter region. In vivo, Nlgn1 mRNA expression was significantly modified in the forebrain of Clock mutant mice in a transcript variant-dependent manner. However, no significant change in NLGN1 protein level was observed in Clock mutant mice.

**Conclusions et perspectives:** These findings increase knowledge about the transcriptional regulation of Nlgn1 and on the relationship between circadian rhythms, mental health, and sleep.

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Affiche 8 – Zoha Kibar

#### LABORATOIRE ZOHA KIBAR

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Zoha Kibar Mingqin Wang Marie Claude Guyot Philippe Lemay

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Quels sont les gènes prédisposant aux malformations congénitales du système nerveux central et musculo-squelettique? Quels sont les mécanismes moléculaires pathogéniques dans ces malformations? Quel est le rôle de la voie de la polarité cellulaire planaire dans les anomalies du tube neural? Quel est le rôle de cette voie dans la guidance axonale et la migration neuronale? Est-ce que cette voie interagit avec la polarité apicobasale dans ces processus?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Génétique moléculaire, génomique, séquençage de l'exome entier, Souris mutantes, Poisson zèbre, CRISPR, IHC, ISH, essais rapporteurs

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Le but du programme de recherche est de mieux comprendre la génétique moléculaire des anomalies du tube neural. On a identifié plusieurs nouveaux gènes impliqués dans ces anomalies par séquençage de l'exome entier. On vise à investir le rôle de ces nouveaux gènes dans la formation du tube neural en effectuant des études génétiques chez des cohortes humaines plus larges et en créant des mutants chez la souris et poisson zèbre suivi par de études génomiques (ex. RNA-seq) et moléculaires détaillées. On vise aussi à continuer à étudier rôle de la voie de la polarité cellulaire planaire dans la guidance axonale en utilisant des animaux modèles (souris et poissons).

## ● Neurosciences cellulaires et moléculaires

### Affiche 9 – Mingqin Wang

#### INVESTIGATING THE ROLE OF PTK7 IN FACIAL BRANCHIOMOTOR NEURONS MIGRATION IN ZEBRAFISH

Mingqin Wang <sup>1</sup>, Marie Claude Guyot <sup>1</sup>, Pierre Drapeau <sup>2</sup> and Zoha Kibar <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, CHU Sainte Justine Research Center and University of Montréal;

<sup>2</sup>Department of Pathology and Cellular Biology, Université de Montréal

**Questions de recherche:** As a planar cell polarity member, Protein Tyrosine Kinase 7 is a single transmembrane protein that is essential for the process of convergent extension (CE) during gastrulation and neurulation. In zebrafish, maternal zygotic homozygotes for a complete loss of function of *ptk7a* show convergent extension defects while zygotic homozygotes show idiopathic scoliosis. PCP “core components” are essential for the posterior migration of facial branchiomotor neurons (FBMN) in the hindbrain. Objectives: Identify and characterize the role of Ptk7 in FBMN migration in zebrafish.

**Méthodologie:** Using RACE, we have cloned the coding region of a homolog called Ptk7b. We created two CRISPR-induced Ptk7b mutant lines and one CRISPR-induced Ptk7a mutant line and crossed them to an *Isl1*-GFP transgenic line.

**Résultats:** Ptk7b consists of 1062 amino acids and shares 54% identity with Ptk7a. No obvious abnormal phenotype or defect in FBMN migration was observed in Ptk7b mutants. When we crossed the Ptk7a mutant line to an *Isl1*-GFP transgenic line, we identified a disruption in FBMN migration in zygotic homozygotes.

**Conclusions et perspectives:** Loss of function of *ptk7a* disrupts the tangential migration of FBMN while loss of *ptk7b* function has no effect on this process. We are planning to further analyze this role by studying the localization of *ptk7a* and other PCP proteins in filopodia of wild type and mutant migrating FBMNs and by identifying other interacting proteins in this process. Our study will help better understand the role of PCP signaling and particularly Ptk7 in FBMN migration.

## ● Neurobiologie du comportement

### Affiche 10 – Ndeye Aissatou Ndiaye

#### LABORATOIRE SAMAHA

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Anne-Noël SAMAHA, Aliou GUEYE, Ellie-Anna MINOGIANIS, Florence ALLAIN, Alice SERVONNET, Hajer ALGALLAL, Ndeye Aissatou NDIAYE.

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- Quels sont les circuits neuronaux activés face à des récompenses telle que la drogue?
- Comment cette activité neuronale pousse-t-elle à poursuivre des récompenses?
- Par quels mécanismes cette poursuite devient-elle pathologique?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Nous utilisons des modèles animaux et nous étudions certaines des variables qui peuvent déterminer le risque de toxicomanie. Une de ces variables est le mode de consommation (continu vs intermittent, administration rapide vs plus lente). Une autre de ces variables est l'exposition aux médicaments antipsychotiques. Ceux-ci peuvent changer le système de récompense du cerveau. Dans nos études, nous analysons les comportements de recherche de récompense (apprentissage Pavlovien et instrumental; auto-administration de drogue par intraveineuse). Nous manipulons aussi l'activité cérébrale. Ceci se fait par optogénétique in vivo et par injection d'agents pharmacologiques dans le cerveau. Enfin, nous mesurons les changements neurobiologiques liés à la poursuite de récompense (ELISA, Western blot, hybridation par in situ et autoradiographie des récepteurs).

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Nous allons continuer à travailler sur les mêmes sujets de recherche en maintenant un environnement multidisciplinaire et collaboratif.

## ● Neurobiologie du comportement

### Affiche 11 – Florence Allain

#### LA CONSOMMATION INTERMITTENTE DE COCAÏNE FAVORISE LE DEVELOPPEMENT D'UN PHENOTYPE TOXICOMANE QUELLE QUE SOIT LA DUREE DES SESSIONS D'AUTO-ADMINISTRATION

Florence Allain et Anne-Noël Samaha

**Questions de recherche :** Des rats qui s'auto-administrent de la cocaïne en continu pendant des sessions longues de 6 h (LgA, Long Access) versus des sessions plus courtes de 1-2 h (ShA, Short Access) consomment de grandes quantités de drogue et développent un phénotype toxicomane. Il a donc été proposé qu'une exposition quotidienne prolongée serait critique dans la transition vers la toxicomanie. Cependant, les cocaïnomanes expérimentés consommeraient la drogue non pas en continu, mais par intermittence lors de chaque épisode d'intoxication. Pour modéliser ceci chez le rat, l'auto-administration de cocaïne est permise pendant de courtes périodes de 5 min intercalées de pauses de 25 min (IntA, Intermittent Access). Lors de sessions de 6 h, bien que des rats IntA consomment moins de cocaïne que des rats LgA, ils démontrent par la suite plus de motivation à obtenir la drogue. Ainsi, la quantité de drogue consommée semble être moins critique au développement d'un phénotype toxicomane que le mode de consommation (intermittent versus continu). Mais, dans un contexte de consommation IntA, une exposition quotidienne prolongée à la cocaïne est-elle toujours nécessaire pour évoquer la toxicomanie ?

**Méthodologie :** Deux groupes de rats IntA se sont auto-administrés de la cocaïne pendant 18 sessions quotidiennes de 6 h (Long-IntA, 12 périodes de 5 min) ou 2 h (Short-IntA, 4 périodes de 5 min).

**Résultats :** Les rats Long-IntA ont consommé plus de drogue que les rats Short-IntA mais les deux groupes ont développé i) une sensibilisation aux effets psychomoteurs de la cocaïne, ii) un comportement de chargement rapide des niveaux de drogue au cerveau au début de chaque période de 5 min d'auto-administration, iii) une motivation similaire pour la drogue et iv) une vulnérabilité similaire à la rechute après abstinence.

**Conclusions et perspectives :** Lorsque la cocaïne est prise par intermittence, même une exposition quotidienne brève à la drogue peut évoquer des comportements de consommation pathologiques. La consommation de grandes quantités de drogue lors de sessions d'intoxication prolongées ne serait donc pas nécessaire au développement de la toxicomanie.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 12 – Karl Fernandes

#### LABORATOIRE FERNANDES: LA PLASTICITÉ ET RÉPARATION DU CERVEAU

Anne Aumont, Laura Hamilton, Sandra Joppé, Loic Cochard, Clara Delort, Laurène Layus, Manon Galoppin, Sophia Mailloux.

#### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- La régulation cellulaire et moléculaire des cellules souches neurales adultes
- L'impact de l'exercice sur la fonction hippocampique
- L'activation des cellules souches de la moelle épinière suite à une lésion de la moelle épinière
- Le métabolisme des lipides dans la maladie d'Alzheimer

#### **Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:**

- Électroporation des plasmides dans le cerveau de souris adulte
- Cultures cellulaires des cellules souches neurales Analyses de l'expression géniques (qPCR; RNA-seq)
- Analyses de l'expression protéique (Western blot; immunohistochimie)
- La microscopie (lumière blanche/fluorescence/confocal)
- Expériences comportementales de l'apprentissage et de la mémoire

#### **Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:**

1. Définir la biologie et la régulation moléculaire des cellules souches du cerveau et de la moelle épinière
2. Développer des nouvelles approches thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer
3. Comprendre les mécanismes par lesquels l'exercice améliore le fonctionnement du cerveau

NOUS RECRUTONS! ([www.fernandeslab.com](http://www.fernandeslab.com) pour plus d'info)

## ● **Maladies neurodégénératives et neuromusculaires**

### **Affiche 13 – Loïc Cochard**

#### **DORMANT NEURAL STEM CELLS IN THE ADULT BRAIN ARE ACTIVATED UPON ECTOPIC STIMULATION OF EGFR SIGNLLING**

Loïc Cochard, Sandra Joppé, Louis-Charles Levros, Laura Hamilton, Anne Aumont, Karl Fernandes.

**Questions de recherche:** i) Dissect the roles of major EGFR-induced signaling pathways in neural stem/progenitor functions in vitro (survival, proliferation, differentiation), and ii) determine whether qNSCs can be activated in the adult brain by modulating these pathways in vivo.

**Méthodologie:** Colony-forming neurosphere method and treatment with pharmacological agents. Adult brain electroporation procedure.

**Résultats:** Loss-of-function analyses of individual EGFR-induced pathways revealed distinct roles of the AKT, ERK, and mTOR pathways in the processes of stem/progenitor survival, proliferation, and/or differentiation. Overexpression of constitutively active EGFR in qNSCs in vivo seems to be sufficient to prime and activate qNSCs in the brain of 3-month-old animals.

**Conclusions et perspectives:** These studies will provide insights into potential strategies for recruiting dormant NSCs to promote brain repair.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 14 – Nicolas Giguère

#### LABORATOIRE TRUDEAU

##### **Membres du laboratoire / Groupe de travail:**

Marie-Josée Bourque : agente de recherche

Samuel Burke Nanni: étudiant au programme de Ph.D. en neurosciences

Pamela Cassidy: étudiante au programme de M.Sc. en pharmacologie

Benoît Delignat-Lavaud: étudiant au programme de Ph.D. en neurosciences

Charles Ducrot: étudiant au programme de Ph.D. en neurosciences

Nicolas Giguère: étudiant au programme de Ph.D. en neurosciences

Willemieke Kouwenhoven: chercheure postdoctorale en pharmacologie et neurosciences

Guillaume Osterstock: chercheur postdoctoral en pharmacologie et neurosciences

Anna-Maija Penttinen: chercheure postdoctorale en pharmacologie et neurosciences

Ding Yuan Guo: étudiante au programme de M.Sc. en pharmacologie

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Notre équipe travaille globalement sur deux thématiques de recherche : la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau normal, et les perturbations de ce système dans la maladie de Parkinson.

(1) La neurotransmission dopaminergique dans le cerveau normal.

a. Quel est le mécanisme moléculaire de la libération somatodendritique de dopamine?

b. Quelles sont les différences à l'échelon moléculaire entre les terminaisons dopaminergiques non-synaptiques et les terminaisons synaptiques plus classiques établies par la majorité des neurones?

c. Quels mécanismes développementaux sous-tendent l'extraordinaire développement axonal des neurones dopaminergiques?

d. Comment le phénotype neurochimique des neurones dopaminergiques évolue-t-il durant le développement et la période adulte?

(2) Les perturbations du système dopaminergique dans la maladie de Parkinson.

a. Comment la connectivité neurochimique des neurones dopaminergiques est-elle modifiée dans la maladie de Parkinson?

b. Quelle est l'origine de la grande vulnérabilité des neurones dopaminergiques?

c. Est-il possible de rendre les neurones dopaminergiques plus résilients en augmentant l'efficacité de la production énergétique par les mitochondries?

d. Quels sont les liens entre la dysfonction mitochondriale et l'auto-immunité dans la maladie de Parkinson?

e. Est-il possible de produire de meilleurs modèles murins de la maladie de Parkinson en forçant les neurones dopaminergiques à développer une plus grande arborisation axonale?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** La souris est notre modèle expérimental principal. Certains de nos projets font appel à la préparation de cultures primaires de neurones. D'autres projets sont effectués à l'aide de tranches de cerveau.

Nous tirons avantage d'un grand nombre de techniques classiques et modernes de microscopie, d'électrophysiologie/électrochimie/ optogénétique, de biologie cellulaire et moléculaire et de biochimie (analyse de la bioénergétique et de la fonction mitochondriale).

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Bien que nos travaux soient de nature fondamentale, nos découvertes pourraient un jour mener à l'élaboration de meilleurs modèles pathologiques et à l'identification de nouvelles stratégies pour mieux traiter les diverses maladies impliquant ce fascinant système de neurotransmission, et notamment la maladie de Parkinson.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 15 – Charles Ducrot

#### L'ARBORISATION AXONALE ET LA CONNECTIVITÉ DES NEURONES DOPAMINERGIQUES INFLUENCENT LEUR VULNÉRABILITÉ

Marie-Josée Bourque, Samuel Burke Nanni, Pamela Cassidy, Benoît Delignat-Lavaud, Charles Ducrot, Nicolas Giguère, Willemieke Kouwenhoven, Guillaume Osterstock, Anna-Maija Penttinen, Ding Yuan Guo et Louis Eric Trudeau

**Questions de recherche:** Les neurones dopaminergiques (DA) sont connus pour être impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la motivation et le contrôle du mouvement. Ces neurones sont également connus pour être perturbés dans plusieurs maladies du cerveau, et notamment dans la maladie de Parkinson. Les neurones DA ont un phénotype moléculaire, neurochimique et morphologique distinctif incluant notamment (1) la capacité de libérer de la DA non seulement au niveau axonal, mais aussi au niveau somato-dendritique, (2) l'établissement d'une arborisation axonale extrêmement complexe composée majoritairement de terminaisons non synaptiques, (3) la co-libération de glutamate et de GABA et (4) des dépenses énergétiques et un niveau de stress oxydatif très élevé. Les membres du laboratoire sont impliqués dans deux séries de projets visant à mieux comprendre les rôles physiologiques de ces neurones et l'origine de leur vulnérabilité. (1) Dans une première série de projets, nous visons à comprendre les bases moléculaires de la libération somatodendritique de DA, de la connectivité axonale de ces neurones et du développement de leur arborisation axonale complexe. (2) La seconde série de projet vise à mieux comprendre l'origine de leur vulnérabilité sélective dans la maladie de Parkinson. Nous explorons notamment les facteurs qui influencent leurs dépenses énergétiques, leur capacité à faire face à un niveau élevé de stress oxydant, l'homéostasie mitochondriale et l'implication de mécanismes auto-immuns. Nous cherchons aussi à développer de meilleurs modèles animaux de la maladie de Parkinson et à identifier des molécules ayant un potentiel de neuroprotection via une amélioration de l'efficacité mitochondriale.

**Méthodologie:** Nos expériences sont effectuées chez la souris, tant à l'aide de modèles in vitro qu'in vivo en prenant avantage de diverses lignées de souris transgéniques. La sécrétion de DA et l'activité des neurones DA sont mesurées à l'aide d'approches électrochimiques et électrophysiologiques. Des modèles de co-culture de neurones sont utilisés afin d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires de la formation des synapses par les neurones DA, leur capacité à établir une arborisation axonale complexe, la régulation de leurs mitochondries et leurs interactions avec les cellules du système immunitaire. Des approches biochimiques et moléculaires telles que la micro-respirométrie, le qPCR, la cytométrie en flux et la transcriptomique sont utilisées pour mieux analyser les mécanismes impliqués, ainsi que des approches anatomiques et fonctionnelles, telles que la stéréologie et la microscopie confocale.

**Résultats:** Les résultats majeurs obtenus à ce jour montrent que les neurones DA établissent des sites de libération très hétérogènes le long de leur très complexe arborisation axonale. Nous avons également découvert que la taille de leur arborisation axonale semble être un déterminant majeur de leur métabolisme énergétique ainsi que de leur vulnérabilité. Dans certains travaux en cours, nous tentons d'augmenter la taille de l'arborisation axonale de ces neurones afin de produire de meilleurs modèles animaux de la maladie de Parkinson.

**Conclusions et perspectives:** Nous mettons en place présentement la production de vecteurs viraux (lentivirus et AAV) afin d'exprimer diverse sondes fluorescentes encodées génétiquement nous permettant de mesurer la fonction mitochondriale, le stress oxydant et la production d'ATP. Nous utiliserons également certains de ces vecteurs afin de surexprimer ou down-réguler l'expression de protéines synaptiques, axonales ou mitochondriales.

## ● **Maladies neurodégénératives et neuromusculaires**

### **Affiche 16 – Sandrine Marchand**

**LABORATOIRE ROBITAILLE - IMPLICATION DES CELLULES GLIALES DANS LA RÉGULATION DE LA FONCTION SYNAPTIQUE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT, DU VIEILLISSEMENT ET DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA).**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Richard Robitaille, Danielle Arbour, Sébastien Barbat, Anthony Bosson, Sandrine Marchand, Éric Martineau, Ayman Moustaine, Julie Pépin, Frédéric Provost, Alexandre St-Pierre-See, Elsa Tremblay, Joanne Vallée

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** 1- Étude de la régulation de l'inhibition synaptique par les cellules gliales. 2- Étude de la compétition synaptique lors du développement de la jonction neuromusculaire (JNM). 3- Implication des cellules gliales sur les fonctions des jonctions neuromusculaires murines et humaines dans le vieillissement. 4- Étude du rôle des cellules gliales à la jonction neuromusculaire dans la SLA.

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:**

- Électrophysiologie;
- Imagerie calcique;
- Imagerie confocale;
- Analyses de comportements moteurs.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Nous continuons à étudier les mécanismes gliaux impliqués dans les interactions entre les cellules gliales et les éléments neuronaux dans le but de développer des approches thérapeutiques touchant les cellules gliales. Des efforts particuliers seront faits pour transférer les connaissances actuelles vers l'humain afin d'accélérer le transfert de connaissance des modèles murins vers l'Homme.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 17 – Frédéric Provost

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF RESISTANT AND VULNERABLE NEUROMUSCULAR JUNCTION IN SOD1 MOUSE ALS MODEL

Frederic Provost, Richard Robitaille.

**Questions de recherche:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neuromuscular disease characterized by the progression loss of motor neurons (MNs) and muscular paralysis. The denervation of the neuromuscular junctions (NMJs) at striated muscles is an early event that appeared before MNs' lost in the spinal cord. Recent data revealed an alteration of synaptic transmission, morphological instability and inappropriate repair in NMJ of SOD1 mice model before the apparition of the motor symptoms. Interestingly, these mechanisms are mainly regulated by the glial cells at the NMJ, Perisynaptic Schwann cells (PSCs) which suggest that the alteration of the PSC functions may contribute to NMJ vulnerability. Numerous studies demonstrated a motor unit type-dependent susceptibility to denervation and surprisingly, the extraocular muscles seem resistant to disease progression. We hypothesized that PSC functions are adapted at the extraocular NMJs, conferring resistance to ALS progression.

**Méthodologie:** NMJ morphological analysis, functional properties of PSCs and a comparative proteomic analysis will be performed between resistant and vulnerable muscles in mouse model SOD1<sup>G37R</sup>.

**Résultats:** At this point, healthy NMJ's morphology is observed in SOD1 in the extraocular muscle at symptomatic stage. Typical glial marker of reparation is also found.

**Conclusions et perspectives:** Further experimentation to understand the functional differences between vulnerable and resistant NMJs is necessary. It will help to provide insights into the denervation mechanisms involved and to identify targets for therapeutic manipulation.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 18 – Heberto Quintero

#### DI POLO LAB

##### **Membres du laboratoire / Groupe de travail:**

Adriana Di Polo (Principal Investigator),  
 Florence Dotigny (Research Assistant),  
 Nicolas Belforte (Postdoctoral Fellow),  
 Luis Alarcon-Martínez (Postdoctoral Fellow),  
 Heberto Quintero (Postdoctoral Fellow),  
 Jessica Agostinone (Ph.D. student),  
 Deborah Villafranca Baughman (Ph.D. student),  
 Sana El-Hajji (M.Sc. student),  
 Sara Vucetic (M.Sc. student).

##### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

**NEURONAL SURVIVAL AND REGENERATION:** Our laboratory seeks to identify molecular cues that control retinal ganglion cell survival and process regeneration (dendrites, synapses, axons) in the injured central nervous system using the eye as a model. **VASCULAR DYSFUNCTION:** Vascular deficits have been proposed to contribute to retinal ganglion cell death in a number of eye diseases. We seek to understand mechanisms of microvascular dysregulation and neurovascular coupling defects in ocular hypertension glaucoma and ischemia.

**ROLE OF REACTIVE GLIA:** There is an important neuroinflammatory component in glaucoma characterized by reactive gliosis and upregulation of proinflammatory cytokines. Our goal is to understand molecular mechanisms of glia-mediated retinal ganglion cell damage.

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** We use pre-clinical models of acute and chronic optic nerve damage including rat and mice models of ocular hypertension glaucoma. Several lines of transgenic mice are used to analyze retinal ganglion cell morphology, mitochondrial dynamics, and retinal neurovascular unit components. Our laboratory has developed a unique and complete toolbox of reagents and technologies to analyze gene and protein levels in the injured retina, manipulate gene expression by gene therapy and siRNA-mediated knockdown, image cellular and subcellular structures *ex vivo* and *in vivo* using two-photon microscopy, 3D-reconstruction of dendrites, synapses and axons, electrophysiology and other functional assays.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Our laboratory has been actively involved in pre-clinical development of compounds currently in clinical trials for ophthalmological applications. The goal of our laboratory is to use this knowledge to develop clinically-viable strategies to enhance retinal ganglion cell protection and regeneration in glaucoma and other optic neuropathies.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 19 – Heberto Quintero

#### **REDUCED EXPRESSION OF MITOCHONDRIAL TRAFFICKING PROTEINS AND ARRESTED MITOCHONDRIAL TRANSPORT IN GLAUCOMATOUS MOUSE RETINAS.**

Heberto Quintero, Nicolas Belforte, Jessica Agostinone, Adriana Di Polo

**Questions de recherche:** What are the mechanisms leading to impaired mitochondrial trafficking in retinal ganglion cells (RGCs) after optic nerve damage? Is impaired mitochondrial trafficking a precondition for RGC dendritic retraction and cell death?

**Méthodologie:** Transgenic mice carrying a mitochondria-targeted CFP reporter exclusively expressed in RGCs, were used to image mitochondria transport along axons and dendrites after optic nerve damage. The density and volume of mitochondria was analyzed by 3D-reconstructions. The expression levels of the trafficking adaptor proteins DISC1 and MIRO1, and their interaction with mitochondrial proteins in glaucomatous retinas, were analyzed by western blots, immunolabeling and qPCR.

**Résultats:** We found that mitochondrial transport along RGC axons was dramatically reduced soon after optic nerve injury, which correlated with lower density and volume of mitochondria in RGC processes. In non-injured retinas, DISC1 was highly expressed in the inner plexiform and ganglion cell layers, where RGC dendrites and cell bodies are located, respectively. The expression of Disc 1 and MIRO1 was markedly reduced in glaucomatous retinas. The interaction of DISC1 with mitofusin2 was also altered by ocular hypertension. siRNA-mediated silencing of DISC1 promoted RGC death suggesting a key role of axonal transport in the maintenance of viable neurons in glaucoma.

**Conclusions et perspectives:** Our data show that optic nerve damage results in rapid loss of mitochondrial transport along RGC processes (axons and dendrites) correlating with loss of function of proteins involved in mitochondrial trafficking. To further understand the mechanisms underlying defects in mitochondrial transport in glaucoma, we are currently performing gain- and loss-of-function experiments using two-photon live imaging of mitochondrial transport in vivo. A better understanding of the role of mitochondrial transport deficits might provide new insights into the development of new strategies against glaucoma and other neurodegenerative diseases.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 20 – Sabrina Semmler

#### **GROUP CHRISTINE VANDE VELDE - CELL BIOLOGY OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Hadjara Sidibé, Jade-Emmanuelle Deshaies, Myriam Gagné, Yousra Khalfallah, Walters Tebung, Sarah Peyrard, Sabrina Semmler

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Our group is focused on understanding the way by which neurons are lost in the fatal neurodegenerative disease Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We are investigating the pathobiology that underlies ALS and aim to better understand the mechanisms that are affected in the disease. The group has two main research themes: Theme A: RNA metabolism and RNA granule dynamics One mechanism by which cells respond to adverse environmental insults (stress) is with the formation of stress granules. The formation of these stress granules favors cellular recovery and survival. Thus, a failure of this stress response pathway can have drastic consequences. Several ALS-causing genes participate in this pathway and there is increasing evidence that a failure of the response is critical to the pathobiology of ALS. We have discovered that TDP-43 regulates a core stress granule protein, called G3BP1, which is linked to the assembly of these structures. In other work, the team has also discovered that TDP-43 can regulate the alternative splicing of hnRNP A1, a major RNA binding protein with relevance in motor neuron survival. Theme B: Misfolded SOD1 and mitochondria A portion of familial ALS results from mutations in superoxide dismutase 1 (SOD1). The mutant SOD1 protein adopts one or more aberrant “misfolded” conformations. We have demonstrated that misfolded SOD1 exists as distinct conformers, some of which progressively associate with the surface of spinal cord mitochondria. We have further established a link between the deposition of misfolded SOD1 and mitochondrial damage. The group is currently investigating the consequences of this association, as well as further exploring the concept of differential toxicity of misfolded SOD1 conformers.

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** We use a wide range of experimental approaches from cell biology, biochemistry, and neuroscience. Among others, our technical expertise comprises: rodent models of disease, surgical manipulations, human patient samples, immunohistochemistry, cell culture models, immunocytochemistry, confocal microscopy, molecular cloning, protein-protein and RNA-protein interaction assays, Western blotting, SOD1 conformational antibodies, protein aggregation assay, mitochondrial assays, and flow cytometry.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Understanding the underlying cell biology of ALS is key to the identification and exploitation of future therapeutic targets and biomarkers. Our team believes in a collaborative approach, and does not hesitate to seek expertise locally, nationally, and internationally to help drive our projects towards this goal. Future work includes the establishment of genome editing, iPSC-derived neurons, and an ALS patient biobank.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 21 – Hadjara Sidibé

#### MOLECULAR MECHANISMS UNDERLYING TDP-43 REGULATION ON THE STRESS GRANULE ASSEMBLY FACTOR G3BP1

Hadjara Sidibé, Anaïs Aulas, Jade-Emmanuelle Deshaies, Laurie Destroismaisons , Alex parker and Christine Vande Velde.

**Questions de recherche:** Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of motor neurons. The interplay between genetics and environment, particularly stress by toxins exposure, is suspected to play a major role in the development of the sporadic form of the disease, which constitutes 90% of all cases. The disease main molecular feature is the presence of large cytoplasmic inclusions, primarily composed of the mislocalized nuclear protein TAR-DNA binding protein 43, an essential regulator of the RNA metabolism. We have previously reported that TDP-43-mediated regulation of G3BP1 is critical for proper Stress Granule (SGs) dynamics. The formation of these small cytoplasmic structures is a mechanism known to protect cells from stress. The goal of this project is to characterize the physiological mechanism by which TDP-43 regulates SGs via G3BP1 and determine the effect of TDP-43 mislocalization and TDP-43 ALS related mutations on this regulation. Our hypothesis is that TDP-43 mislocalization alters SGs regulation via the impairment in G3BP1 mRNA metabolism, which contributes to neuronal vulnerability and loss in ALS.

**Méthodologie:** This project involves bioinformatics, animal models, cellular and invitro techniques.

**Résultats:** We characterized the physiological mechanism underlying G3BP1 regulation by TDP-43 and show that G3BP1 is downregulated when TDP-43 is mislocalized, suggesting an impairment of the regulation in ALS.

**Conclusions et perspectives:** Understanding the mechanisms impaired in ALS is essential in order to discover biomarkers and therapeutic targets for this fatal disease still difficult to diagnose.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 22 – Gilles Tossing

#### LABORATOIRE ALEX PARKER

##### **Membres du laboratoire / Groupe de travail:**

Alex Parker

Audrey Labarre

James Doyle

Constantin Bretonneau

Yasmin Ghassemi

Sulin Oré

Emilien Schramm

Sarah Peyrard

Claudia Maios

Prateep Pakavathkumar

Gilles Tossing

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Identification de mécanismes de la survie neuronale qui réduiraient ou empêcheraient la toxicité liée aux protéines de maladies neuro-dégénératives, comme la sclérose latérale amyotrophique.

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** En utilisant des modèles simples qui récapitulent les principaux aspects des maladies humaines, il est possible d'identifier, rapidement, des nouveaux mécanismes et des traitements potentiels. Le nématode *Caenorhabditis elegans* est utilisé comme modèle des maladies neuro-dégénératives.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** En utilisant ces modèles simples, nous cherchons donc à identifier des voies génétiques et des agents pharmacologiques qui protègent contre les dysfonctionnements neuronaux.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 23 – Audrey Labarre

#### VARIATION OF GUT MICROBIOME RESCUES PARALYSIS AND NEURODEGENERATION PROFILES IN *C. ELEGANS* ALS MODELS

Audrey Labarre, Ericka Guitard & Alex Parker

**Questions de recherche:** Microbiota is known for its various effects on the human body, being implicated in intestinal chronic disease, asthma and allergies. Some evidence even tends to link microbiota to neurodegeneration, particularly in Parkinson's disease, multiple sclerosis and glaucoma. Moreover, microbiota is known for its impact on serotonergic neurons, especially in serotonin biosynthesis regulation, and these neurons are the most vulnerable in ALS. Over the last year, new evidence showed perturbations in microbiota and in lipid composition in ALS. However, there is a considerable lack of understanding of the effect of these perturbations in ALS. In 2014, we partnered with Lallemand Health Solutions (supported by an Industrial NSERC Engage grant) to develop an assay in *C. elegans* to screen probiotic strains for their effects on fat accumulation. We successfully established a novel assay that recapitulated findings from mouse models but could be done at a fraction of the cost and time required for mammalian models. We were curious if these probiotics had additional effects, so we tested them in a variety of assays, including lifespan and stress resistance, as well as in our worm ALS models. We were surprised to discover that two strains suppressed motility defects and motor neuron degeneration in our *C. elegans* models of ALS.

**Méthodologie:** We used a combination of genetics and gene expression profiling to identify genes and pathways that are influenced by microbiota and are responsible for neuroprotection in our worms.

**Résultats:** So far, we demonstrated that our *C. elegans* ALS models, when fed with specific probiotics, show a rescue of neurodegeneration and adult-onset age-dependent paralysis. The neuroprotection provided by these probiotics are not dependent on classic metabolic/stress resistance pathways in *C. elegans*, like *daf-16/FOXO* and *sir2.1/SIRT1*, but seems to be linked to fat metabolism. So far, we have identified three fatty acid metabolism genes implicated in the neuroprotection. Moreover, the neuroprotective component of the probiotics does not seem to be secreted. Some evidence suggests that it could be a physical component of the bacteria itself.

**Conclusions et perspectives:** We have, so far, identified key genes responsible for neuroprotection in our *C. elegans* models. These findings may confirm a link between microbiota and ALS and can lead the way to future therapies, through modulation of the intestinal environment. In this aspect, we have an ongoing collaboration with Lallemand Health Solutions (funded by NSERC) to translate our findings to mammalian models.

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 24 – Sylvie Belleville

#### ÉQUIPE SYLVIE BELLEVILLE / CENTRE DE RECHERCHE DE L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE GÉRIATRIE DE MONTRÉAL (CRIUGM)

##### Membres du laboratoire/groupe de travail :

Sylvie Belleville, PhD, directrice de la recherche CRIUGM, chercheur

- Gestionnaires de projets :

Samira Mellah, PhD

Marc Cuesta, PhD

Aline Moussard, PhD

- Stagiaires post-doctoraux :

Arnaud Boujut, PhD

Marie Caillaud, PhD

- Étudiants au doctorat :

Simon Cloutier

Nick Corriveau-Lecavalier

Gabriel Ducharme-Laliberté

Émilie Ouellet

Sylvie Rheault

##### Question(s) de recherche du laboratoire:

Neuroscience cognitive du vieillissement, santé cognitive, maladie d'Alzheimer (MA)

- Favoriser la plasticité cérébrale à l'aide d'interventions cognitives

- Évaluer la mémoire des personnes âgées dans le quotidien

- Explorer les mécanismes cérébraux sous-tendant la réserve et la résilience

- Approfondir les mécanismes cérébraux impliqués dans les interventions

- Diagnostiquer précocement la MA

- Étudier l'hyperactivation/hyperconnectivité comme signature précoce de la MA

##### Méthodologie du laboratoire/groupe de travail

- Neuro-imagerie : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et structurelle

- Évaluation clinique et études diagnostiques longitudinales au cours des phases précliniques de la MA

- Interventions cognitives

- Réalité virtuelle immersive

- Transfert de connaissances

- Consortium pour l'Identification précoce de la Maladie d'Alzheimer Québec (CIMA-Q)

- Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging» (CCNA)

##### Perspectives du laboratoire/groupe de travail :

- Jouer un rôle de leader tant au niveau national qu'international concernant la santé cognitive et la MA

- Accroître les collaborations entre les laboratoires et universités québécoises

- Participer à des initiatives privées ayant pour objectif d'accroître la santé cognitive de la population québécoise (Entraîneur virtuel pour modifier les habitudes de vie)
- Poursuivre les efforts de diffusion des connaissances

## ● Maladies neurodégénératives et neuromusculaires

### Affiche 25 – Sylvie Rheault

#### **MODÈLES PAR APPRENTISSAGE MACHINE DU RISQUE DE PROGRESSION VERS UNE DÉMENCE DUE À LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA COHORTE CIMA-Q**

Sylvie Rheault, Marie-Jeanne Kergoat, Anne Morinville, Serge Gauthier, Simon Duchesne et Sylvie Belleville

**Question de recherche :** Le but du projet est de prédire dans le temps la cognition des participants de la cohorte CIMA-Q présentant un déficit cognitif subjectif (DCS) à partir d'un ensemble de marqueurs neurobiologiques, cliniques, cognitifs ainsi qu'en imagerie cérébrale à l'aide d'un modèle utilisant les techniques d'intelligence artificielle.

**Méthodologie :** Les modèles seront développés à partir des données partagées en accès ouvert pour des cohortes similaires à celle de CIMA-Q. Un premier modèle, intégrant les multiples facteurs et marqueurs impliqués dans la maladie, servira à identifier, par exemple, des participants pour un essai clinique pharmacologique. Un modèle utilisable par les médecins de première ligne sera développé avec un nombre réduit de paramètres, idéalement plus accessibles en clinique, afin, entre autres, de motiver des changements dans les habitudes de vie.

**Résultats :** Les résultats préliminaires des caractéristiques cliniques et socio-démographiques des participants du CIMA-Q à l'entrée dans l'étude sont présentés. Le modèle est en début de développement et sera présenté dans un second temps.

**Conclusions et perspectives :** L'identification précoce est un enjeu majeur pour mettre en place des interventions tôt dans l'évolution de la MA et maximiser l'impact pour prévenir, retarder ou ralentir le déclin cognitif en lien avec cette pathologie.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Affiche 26 – Ana Carmena Moratalla

#### LABORATOIRE NATHALIE ARBOUR

##### **Membres du laboratoire / Groupe de travail:**

Diane Beauseigle (research assistant)  
Ana Carmena Moratalla (Ph.D. student)  
Marie-Laure Clénet (Ph.D. student)  
Negar Farzam-kia (Ph.D. student)  
Cyril Laurent (Post-doctoral Fellow)  
Laurine Legroux (Ph.D. student)  
Florent Lemaitre (Ph.D. student)

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** The laboratory of Nathalie Arbour is focusing on Multiple Sclerosis (MS), a chronic inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS). The etiology of this neurological disease remains elusive and no curative treatment is available. Nevertheless, it is well established that the immune system participates not only in the destruction of myelin and neural and neuronal cells but also in repair mechanisms. However, the contribution of specific immune mediators to injury and/or repair remains to be defined. The ultimate goal of our research program is to identify and characterize the immune mechanisms modulating disease development and/or progression in MS patients. More specifically, we aim to identify different molecules that could be targeted for new therapies and biomarkers that could be used for diagnosis. We are currently focused on the study of different cytokines such as IL-15 and IL-27 that have been found to be relevant in MS and in experimental allergic encephalomyelitis (EAE), a mouse model of MS. Moreover, we are investigating possible activating factors of immune effector cells, such as the activating receptor NKG2D.

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Our research strategy is to first identify molecules/mechanisms that are specifically altered in human samples (blood, cerebrospinal fluid, postmortem brain) obtained from MS patients. Then, we investigate the mechanistic impact of such factors using primary cultures of human immune and CNS cells. These cells are as close as we can get to the in vivo human situation. Finally, using the most relevant animal models of MS, we confirm and dissect the role played by these identified mechanisms in the pathogenesis of MS and test in vivo strategies to correct these altered factors and thus validate them as bona fide therapeutic targets. To address our different hypothesis, we use various different platforms and techniques available in our research center, including flow cytometry, immunohisto/cytochemistry (confocal microscopy, spinning disk) as well as molecular biology.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Our ultimate goal is to identify novel tools and targets to fight and stop MS progression.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Affiche 27 – Florent Lemaitre

#### THE CYTOKINE IL-27 SHAPES THE PROPERTIES OF HUMAN ASTROCYTES AND NEURONS IN THE CONTEXT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Florent Lemaitre, Ana Carmena Moratalla, Elie Haddad, Nathalie Arbour

**Questions de recherche:** Perturbed astrocyte functions have been associated to the pathobiology of multiple sclerosis (MS). In MS brains, astrocytes and neurons functions are altered but the exact impact of such alterations is still incompletely resolved. Interleukin-27 (IL-27) exhibits pro and anti-inflammatory properties upon binding to its receptor (IL-27R). We previously showed that human astrocytes in MS brain lesions and in-vitro can express both IL-27 and IL-27R. We speculate that local CNS IL-27 production alters numerous functions of astrocytes and neurons in MS brains.

**Méthodologie:** Primary human astrocytes and neurons are obtained from human fetal brains and are grown in-vitro under normal or inflamed conditions before being stimulated with recombinant IL-27.

**Résultats:** We demonstrated that IL-27 induces both STAT1 and the NF- $\kappa$ B pathway in human astrocytes. We also observed that IL-27 enhances the expression of immunoregulatory molecules such PDL-1 and IDO-1, known to dampen T cell activation, by astrocytes. IL-27 also increases ICAM1, an adhesion molecule involved in T cell infiltration and astrocytes/T cell immunological synapse formation. IL-27 also induces the secretion of key immune mediators such as CXCL9, 10 and 11, IL-18BP, sICAM in both resting and inflamed astrocytes. We also demonstrated that human neurons express IL-27R and respond to IL-27 in-vitro by triggering STAT1 phosphorylation. IL-27 affects the expression of immune molecules by neurons; it induces PD-L1 but do not IDO-1 in these cells.

**Conclusions et perspectives:** Our results support the notion that IL-27 distinctly modifies immune functions of human astrocytes and neurons and that such impact could affect the brain of MS patients.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Affiche 28 – Catherine Larochelle

#### LABORATOIRE LAROCHELLE

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Oumarou Ouédraogo, Audrey Daigneault, Hélène Jamann, Rutger Koning, Victoria Mamane, Catherine Larochelle.

#### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- What are the molecular mechanisms underlying interactions of T cells with oligodendrocytes in multiple sclerosis?
- Is aging of the immune system (immunosenescence) driving progression in multiple sclerosis?
- How does a specific anti-aging/anti-inflammatory diet influence neuroinflammation in murine models of multiple sclerosis?
- Are pro-inflammatory T cells associated with treatment outcome in epilepsy?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Building on complementary clinical and scientific skills, our team performs ex vivo and in vitro assays on human primary immune and CNS cells, in situ studies on human brain sections from MS and controls, as well as in vivo experiments including intravital microscopy on animal models. Samples: Human: In close collaboration with the Arbour and the Prat labs (CHUM), our lab uses samples from the CHUM Neuro-biobank, including peripheral blood mononuclear cells, serum, cerebrospinal fluid and post-mortem CNS tissue from MS patients and other neurological diseases. In addition, in collaboration with the Prat (CHUM) and Antel (McGill) groups, we use oligodendrocytes in primary culture derived from CNS samples from epileptic patients undergoing surgical resection. Mouse: We use active and passive MOG35-55-induced experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), the most common animal model of multiple sclerosis, in wild type and genetically modified C57Bl/6 mice. Moreover, we have access to a unique spontaneous EAE model (TCR1640 mice). Techniques: Cell culture and co-culture of immune and neuroglial cells are performed. Samples are analysed ex vivo and in vitro by flow cytometry on a LSRII with up to 11 markers. Immunofluorescence is performed on frozen slices or floating sections and imaged by confocal microscopy. RT-qPCR is performed on RNA extracted from human and mice oligodendrocytes and human PBMCs after magnetic selection of the relevant populations. ELISA and multiplex are used to characterize circulating (serum) immune factors. Clinical evolution, pathological characterization, and intravital microscopy on EAE animals are performed, in addition to characterization of immune and neuroglial cell populations in the CNS, spleen and lymph nodes by flow cytometry or confocal microscopy.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Strategies for neuroprotection and for promotion of neuroglial regeneration are urgently needed to improve the fate of people affected by neuroinflammatory disorders such as MS and DRE. By studying i) the nature and consequences of the direct interactions between T cells and OLs in

neuroinflammation, ii) the influence of aging/immunosenescence on disease progression and treatment resistance in MS, and iii) the frequency and phenotype of T cells in DRE, our research program will help to shed light on the pathobiology of MS and DRE, to identify potential biomarkers for progression and for resistance to treatment in MS and epilepsy, and to uncover novel therapeutic avenues to protect neuroglial cells and promote their recovery in CNS inflammatory diseases.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Affiche 29 – Hélène Jamann

#### ETUDE DU RÔLE DES MOLÉCULES D'ADHÉRENCE ICAM, MCAM ET ALCAM DANS LES INTERACTIONS OLIGODENDROCYTES-LYMPHOCYTES T EN SCLÉROSE EN PLAQUES

\*Jamann H, Mamane V, Koning R, Daigneault A, Ouédraogo O, Larochelle C.  
CRCHUM, Faculté de médecine, Université de Montréal, QC, CA.

**Questions de recherche:** La sclérose en plaque (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Les mécanismes sous-tendant le dommage causé aux oligodendrocytes (OLs) par les cellules immunitaires en SEP sont encore mal compris. En utilisant le modèle animal d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), nous avons démontré l'existence de contacts directs entre les CD4 Th17 pathogéniques et les OLs. Les Th17 exprimant de hauts niveaux de molécules d'adhérence (CAMs) et de ligands des CAMs, nous investiguons le rôle de ces molécules dans l'interaction lymphocytes CD4-OLs.

**Méthodes :** Mesure de l'expression de CAMs par cytométrie de flux (FACS) sur des OLs humains (épilepsie vs SEP) et murins (contrôle vs EAE) ex vivo. Évaluation par FACS et qPCR de l'expression des CAMs par des OLs humains en culture primaire suite à l'exposition à diverses cytokines ou à une coculture avec des lymphocytes Th2, Th17 ou Treg in vitro. Études in situ par immunofluorescence sur des coupes de tissus du SNC de SEP et EAE vs contrôles.

**Résultats :** Les OLs murins et humains expriment MCAM, ALCAM et ICAM-1. L'expression des CAMs, en particulier ICAM-1, est augmentée sur les OLs murins et humains en condition inflammatoire in vitro et ex vivo et suite au contact avec les lymphocytes Th17 in vitro. Nos résultats préliminaires in situ démontrent une co-expression de CAMs par certains OLs dans les SNC de SEP, EAE, et contrôles.

**Conclusion :** Les lymphocytes Th17 expriment de hauts niveaux de CAMs et ligands des CAMs. Nos résultats suggèrent que les CAMs complémentaires sont exprimées par les OLs et pourraient jouer un rôle dans l'interaction CD4-OLs. Des études de neutralisation/délétion des CAMs in vitro et in vivo sont prévues.

## ● Neuroinflammation et sclérose en plaques

### Affiche 30 – Camille Grasmuck

#### ACTIVATED LEUKOCYTE CELL ADHESION MOLECULE REGULATES B CELL MIGRATION ACROSS CENTRAL NERVOUS SYSTEM BARRIERS

Camille Grasmuck\*, Laure Michel\*, Evelyn Peelen, Marc-André Lécuyer, Stephanie Zandee, Tessa Dhaeze, Jorge Ivan Alvarez, Lyne Bourbonnière, Sandra Larouche, Pierre Duquette, Amit Bar-Or, Jennifer Gommerman, Alexandre Prat

**Questions de recherche:** B cell infiltration into the central nervous system (CNS) seems to be an important event in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). However, specific molecules involved in their migration are unknown. We have identified the expression of the adhesion molecule ALCAM on a subset of B cells. We hypothesize that ALCAM is a marker for pathogenic B cells and that it is involved in facilitating their transmigration into the CNS.

**Méthodologie:** B cells of healthy donors (HD) and MS patients were characterized by flow cytometry (FACS). The presence of these cells in lesions of post-mortem MS brain tissue was assessed with immunofluorescence/confocal microscopy and FACS. The role of ALCAM in B cell migration was studied in our in vitro blood-CNS-barrier transmigration assay using sorted ALCAM<sup>+</sup> and ALCAM<sup>neg</sup> B cells from HD. Also, ALCAM involvement in B cell migration was studied in vivo in a mouse model for neuroinflammation (EAE) using intravital 2-photon microscopy and FACS.

**Résultats:** ALCAM<sup>+</sup>B cells expressed high levels of CD80 and CD86 (activation markers), CD27 (memory marker) and higher levels of IL-6, GM-CSF and TNF $\alpha$  (pro-inflammatory cytokines). Also, upon activation in vitro, ALCAM expression is increased. Interestingly, ALCAM<sup>+</sup> B cells are over-represented in the periphery of MS patients and in cortical lesions compared to white matter lesions in MS brain tissue. In vitro, B cell migration is decreased by blocking ALCAM. In vivo, anti-ALCAM prophylactic treatment reduced EAE severity in mice and reduced B cell infiltration into the CNS.

**Conclusions et perspectives:** ALCAM expression identifies a pathogenic B cell subpopulation. Moreover, our findings demonstrate that ALCAM facilitates the infiltration of these cells into the CNS. Targeting ALCAM prevents pathogenic B cell infiltration into the CNS. Therefore, ALCAM is a promising target for the development of an effective and more specific therapy for MS with reduced side effects.

## ● Synapses, circuits neuronaux et neurophysiologie

### Affiche 31 – Graziella Di Cristo

#### GABAERGIC CIRCUIT DEVELOPMENT

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Clara Amegandjin, Bidisha Chattopadhyaya, Pegah Chehrazi, Karen Lee, Vidhya Jadhav, Marisol Jolin-Lavertu, Samia Nascimento et Graziella di Cristo.

#### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- What are the mechanisms controlling the formation and maturation of GABAergic synapses in the postnatal brain?
- How do GABAergic circuit control brain plasticity?
- What is the role of ASD-associated genes in GABAergic circuit formation?
- How does postnatal hypoxia affect GABAergic circuit development?

#### **Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:**

- Mouse Transgenics
- Confocal, super-resolution and multi-photon imaging
- Brain slice cultures
- Dissociated cultures
- In vivo EEG recording
- Mouse behavioral testing
- Electrode implants
- Immunohistochemistry
- Molecular cloning

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Elucidating the mechanisms controlling GABAergic circuit development will help shed light on how these circuits affect brain plasticity. This knowledge could in turn help us finding tools to foster brain plasticity in a controlled fashion. In addition, GABAergic circuit deficits have been associated to several neurodevelopmental disorders, including ASD, ID and epilepsy. It is therefore important to study how ASD/ID associated gene mutations might affect GABAergic circuit development and, in turn, cognition.

## ● Synapses, circuits neuronaux et neurophysiologie

### Affiche 32 – Marisol Lavertu-Jolin

#### ROLE OF HISTONE DEACETYLASE 2 (HDAC2) IN PV CELL CIRCUIT DEVELOPMENT

Marisol LAVERTU-JOLIN, Félix DUMOUCHEL, Théo BADRA, Graziella DI CRISTO.

**Questions de recherche:** Cortical parvalbumin-positive basket cells (PV cells), the major source of GABAergic inhibition in the brain, innervate hundreds of postsynaptic targets with multiple synapses clustered around the cell body and proximal dendrites. These cells are particularly important for the regulation of many cognitive functions and developmental cortical plasticity but the mechanisms that control their development and plasticity have not been entirely resolved. Molecular mechanisms involved in synapse formation and strengthening include epigenetic regulation of gene transcription. In particular, Histones Deacetylase 2 (HDAC2) has been shown to regulate excitatory synapse plasticity and memory formation. Whether HDAC2 affects PV cell synapse development is unknown.

**Méthodologie:** We generated conditional HDAC2 KO mice (PV\_Cre;HDAC2lox/lox) and used immunofluorescence with confocal imaging to describe PV cells maturation and synaptic plasticity and fear conditioning with extinction training to evaluate emotional memory of these mice.

**Résultats:** We first found that PV expression levels and PV-Gephyrin apposed perisomatic punctas density is reduced in the prefrontal cortex (PFC) and basolateral amygdala (BLA) by P60. Behaviorally, we found that adult PV\_Cre;Hdac2lox/lox mice extinguish more efficiently fear memories than control littermates. This improved extinction efficiency is accompanied by an increase of PV-Gephyrin apposed perisomatic punctas, arguing for a rise of PV synapse plasticity during extinction in the adult PV\_Cre;Hdac2lox/lox mice. Moreover, we used a new specific Hdac2 inhibitor which reduced fear memory retrieval in wildtype adult mice.

**Conclusions et perspectives:** We are now dissecting the role of the PFC versus the BLA in fear extinction. By virally reintroducing Hdac2 protein specifically in PV cells of either PV\_Cre;Hdac2lox/lox mice PFC or BLA, we expect to rescue the fear extinction phenotype observed previously. Globally, our work place PV cells at the heart of fear extinction and suggest modulating Hdac2 activity in combination with behavioral therapy to increase plasticity during post-traumatic stress disorder treatment.

## ● Démences et mémoire

### **Affiche 33 – Sirin Chami**

#### **NADIA GOSSELIN LABORATORY – CENTER FOR ADVANCED RESEARCH IN SLEEP MEDICINE**

##### **Membres du laboratoire / Groupe de travail:**

Director : Nadia Gosselin

Research assistants and associates: Hélène Blais, Cynthia Thompson, Caroline D’Aragon, Jean Paquet.

Graduate students : Katia Gagnon, Andrée-Ann Baril, Erlan Sanchez, Solenne Van Der Maren, Francis L’Heureux, Marie-Ève Martineau Dussault, Sirin Chami.

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Sleep disorders in clinical populations with vulnerable brain health (mild to severe traumatic brain injury, obstructive sleep apnea)

##### **Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:**

- Polysomnography
- Neuropsychology
- Neuroimaging
- Electroencephalography
- Genetics

##### **Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:**

- Identify sleep characteristics closely linked to neurodegeneration and brain recovery.
- Understand pathophysiological mechanisms of sleep disturbance to identify optimal targets for treatment.
- Identify patients most vulnerable to the adverse effects of sleep disturbance on neurocognitive functions.
- Exploring the effects of treating sleep disturbances on the short and long-term neurocognitive profile.
- Transforming and improving clinical care protocols by including sleep management among treatment priorities.

## ● Démences et mémoire

### Affiche 34 – Sirin Chami

#### **SLOW WAVES AND SPINDLES IN MIDDLE-AGED AND OLDER ADULTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**

Sirin Chami, Katia Gagnon, Andrée-Ann Baril, Hélène Blais, Jacques Montplaisir, Julie Carrier, Nadia Gosselin.

**Questions de recherche:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder characterized by cessations (apnea) or reductions (hypopnea) of airflow due to upper airway obstructions. These respiratory events cause sleep fragmentation and intermittent hypoxemia. OSA was recently shown to increase the risk of dementia, but the mechanisms linking OSA to dementia are not clear and need further investigation. Considering that non-rapid eye movement (NREM) oscillatory events (i.e. sleep slow waves and spindles) are important for memory consolidation and synaptic plasticity, the aim of the present study was to test the hypothesis that OSA is associated with altered sleep slow waves and spindles.

**Méthodologie:** Our study included 103 middle-aged and older subjects (mean age =  $64.2 \pm 6.6$  years) with an OSA varying from absent to severe (mean apnea-hypopnea index =  $20.4 \pm 17.8$  events/h). They were tested with one night of in-laboratory polysomnography. Spindles and slow waves were automatically detected during N2 and N3 sleep. Partial correlations that included age and sex were performed between slow wave (amplitude, density, duration, slope), electroencephalogram slow wave activity power (0.5 to 4.5 Hz), spindle characteristics (amplitude, density, duration, frequency), N2 and N3 sleep duration and markers of OSA severity (sleep time with oxygen saturation < 90%, apnea-hypopnea index and micro-arousal index).

**Résultats:** We found that higher apnea-hypopnea index and micro-arousal index were associated with decreased slow wave amplitude and density ( $r$  varying from -0.260 to -0.315,  $p$  varying from 0.002 to 0.01). Moreover, increased apnea-hypopnea index and micro-arousal index correlated with lower slow wave activity power ( $r$  varying from -0.280 to -0.378,  $p$  varying from 0.000 to 0.005) and reduced N2 and N3 sleep duration ( $r$  varying from -0.264 to -0.431,  $p$  varying from 0.000 to 0.008). No significant correlations were found between spindle characteristics and OSA severity.

**Conclusions et perspectives:** Overall, our findings suggest that OSA severity may compromise the regular generation of sleep slow waves in middle-aged and older subjects. Further studies are required to examine whether these changes in slow waves prevent optimal synaptic plasticity and lead to cognitive dysfunctions.

## ● **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

### **Affiche 35 – Numa Dancause**

#### **LABORATOIRE SUR LE CONTRÔLE ET LA RÉCUPÉRATION MOTRICE APRÈS LÉSION DU CERVEAU**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Stephan Quessy, Ian Moreau-Debord, Boris Touvykine, Sandrine Côté, Eleonore Serrano, Charle Labbé, Joyce Zaftis et Blanche Perraud.

#### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- 1- Réseaux corticaux impliqués dans le contrôle des mouvements de la main
- 2- La plasticité suivant des lésions ischémiques dans cerveau et impliquée dans la récupération motrice
- 3- Études précliniques sur l'impact de diverses approches thérapeutiques sur la plasticité et la récupération après des lésions du cerveau

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Électrophysiologie, neuroanatomie et études comportementales dans divers modèles animaux (rongeur et primate)

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Établissement de collaborations avec les collègues de la polytechnique pour le développement de neuroprothèses invasives Établissement de collaborations avec les collègues des milieux cliniques pour la translation des données pré-cliniques vers des essais cliniques pour les protocoles de neuro modulations (non-invasives; e.g. stimulation magnétique transcraniennes) après lésions du cerveau.

## ● Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes

### Affiche 36 – Ian Moreau-Debord

#### RAPID CHANGES OF NEURONAL ACTIVITY IN BOTH THE IPSI AND CONTRALESIONAL VENTRAL PREMOTOR CORTEX (PMV) AFTER CORTICAL INJURY

Moreau-Debord I., Serrano E., Quessy S., Dancause N.

**Questions de recherche:** Following a stroke, the primary motor cortex (M1) is often damaged leading to motor deficits such as a loss of fine motor skills of the contralateral limbs. Imaging studies have shown that there is atypical hemodynamic activity in the remaining ipsi and contralesional intact cortex. However, we have limited understanding of the neuronal reorganization that occurs in this complex and distributed cortical network.

**Méthodologie:** Two macaque monkeys were trained on a pellet retrieval task that required reach-to-grasp movements with the right or left arm. Chronic multi-electrode array recordings were performed to study the rapid reorganization of neural activity in the ventral premotor cortex (PMv) of both hemispheres after M1 inactivation. In each experimental session, behavioral and neuronal data were recorded prior and after injection of Muscimol, a GABA agonist, in the left M1. We compared neural activity before and after inactivation by analyzing changes of firing patterns that occurred with the onset of behavioral impairments during movements of the right hand.

**Résultats:** Prior to the injury, PMv neurons showed typical activity, with most neurons being active during use of either hand and for several phases of the movement, such as reach and grasp. After the injury, the neural activity in both hemispheres decreased during use of the non-paretic hand. In contrast, neural activity in both hemispheres increased during use of the paretic hand. These effects were particularly pronounced for the ipsilesional PMv, with neural activity increasing specifically when the animals used the paretic hand relative to the non-paretic hand. Similar results were observed in neurons with bursts of activity more tuned to reach or to grasp, but were more prominent in grasp related neurons.

**Conclusions et perspectives:** Our results demonstrate that M1 lesions rapidly induce robust changes in PMv neural activity of both hemispheres.

## ● **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

### **Affiche 37 – Marina Martinez**

#### **LABORATOIRE MARINA MARTINEZ**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Marco Bonizzato, Andrew Brown, Maxime Delcour, Morgane Regniez, Patrick William Toki.

#### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- 1) Etude des mécanismes neurobiologiques de la récupération motrice, spécifiquement après traumatisme spinal;
- 2) Développement de stratégies favorisant la récupération: réhabilitation, interfaces cerveau-machine (neuroprothèses).

#### **Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:**

- 1) Techniques microchirurgicales:
  - corticale/spinale,
  - implantation d'EMGs,
  - matrices d'électrodes (enregistrement et stimulation),
  - boucles de refroidissement cryogéniques et pompes osmotiques intracorticales.
- 2) Approches comportementales: tests sensorimoteurs et cognitifs.
- 3) Techniques électrophysiologiques: - Réorganisation du cortex moteur: cartes corticales motrices (animal anesthésié ou éveillé);
  - Enregistrement de l'activité neuronale/EMG pendant des tâches comportementales et synchronisation avec analyse du mouvement.
- 4) Histologie, immunohistochimie, traçages neuroanatomiques.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Nos objectifs à long-terme visent à accéder à une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent la récupération motrice et de définir comment ces mécanismes peuvent être exploités pour faciliter le processus de récupération fonctionnelle après un neurotrauma.

## ● Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes

### Affiche 38 – Andrew Brown

#### CHRONIC INACTIVATION OF THE CONTRALESIONAL MOTOR CORTEX AFTER UNILATERAL THORACIC SPINAL CORD INJURY IMPEDES HINDLIMB MOTOR RECOVERY.

Andrew R. Brown<sup>1,2</sup>, Marina Martinez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup>Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup>Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC), Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

**Questions de recherche:** After unilateral spinal cord injury (SCI) at thoracic level in the rat, the lower limb on the side of the lesion is initially paralyzed but recovery typically occurs within 3 weeks. Although the motor cortex and descending corticospinal projections in the rat are predominantly crossed, we recently found that at the time of recovery, plasticity in the ipsilesional motor cortex participates in the recovery of the affected hindlimb. Using intracortical microstimulation (ICMS) to derive hindlimb motor maps, we found that the ipsilesional motor cortex developed a transient representation of both hindlimbs 3 weeks after injury. Accordingly, acute inactivation of the ipsilesional motor cortex 3 weeks after injury increased hindlimb foot-faults bilaterally during horizontal ladder crossing. The mechanisms supporting such compensatory plasticity after SCI are unknown. Activity in one cortex is known to influence the contralateral homologous cortex. Further, bilateral movement evoked by cortical stimulation depends on constitutive activity in the contralateral cortex. We therefore tested whether residual activity in the deafferented contralesional motor cortex after unilateral SCI (T8 hemisection) affects cortical plasticity in the ipsilesional motor cortex and recovery of the affected hindlimb.

**Méthodologie:** Female Long-Evans rats were subjected to combined SCI and cannula implantation targeting the contralesional hindlimb motor cortex. Cortical inactivation was achieved with continuous infusion of muscimol (GABA-A agonist, 10mM, 0.11  $\mu$ L/hr) delivered via osmotic minipumps from the time of injury. Rats with cortical saline infusion served as a SCI control group. Hindlimb motor function was assessed on a horizontal ladder and treadmill prior to and for 3 weeks after SCI. In terminal experiments, ICMS was used to derive hindlimb motor maps.

**Résultats:** Inactivation of the contralesional motor cortex after SCI significantly impeded recovery of the affected hindlimb in both behavioural tasks. Further, cortical inactivation prevented ipsilesional motor map plasticity from gaining control over the affected hindlimb.

**Conclusions et perspectives:** We propose that residual activity in the contralesional motor cortex during the initial recovery period after unilateral SCI promotes recovery of hindlimb motor function.

## ● **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

### **Affiche 39 – Hugo Delivet-Mongrain**

#### **RÉCUPÉRATION DE LA LOCOMOTION SUITE AUX BLESSURES MÉDULLAIRES.**

**Membres du laboratoire / Groupe de travail:** Hugo Delivet-Mongrain, Melvin Dea, Jean-Pierre Gossard, Serge Rossignol.

**Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:** Quels sont les contrôles neuronaux de la locomotion et les mécanismes de plasticité impliqués dans la récupération locomotrice suite à des lésions de la moelle épinière chez le chat ?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Afin de quantifier les caractéristiques de la marche suite à une lésion de la moelle épinière et lors de la récupération, nous mesurons les changements des paramètres locomoteurs grâce aux techniques d'enregistrements électromyographiques (EMG) et cinématiques. L'implantation chronique d'électrodes EMGs nous permet d'enregistrer l'activité musculaire des pattes à chaque étape du processus expérimental. Des marqueurs situés sur les pieds ou aux pivots articulaires de la patte postérieures nous permettent de mesurer les paramètres cinématiques.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** En étudiant les mécanismes impliqués dans la plasticité du système nerveux suite à une lésion de la moelle épinière nous espérons approfondir notre compréhension des facteurs qui influence la récupération de la locomotion et ultimement améliorer le pronostic des blessés médullaires. De plus, nous avons établi une collaboration avec le laboratoire de Numa Dancause pour étudier la récupération locomotrice chez les rats après une lésion corticale. Finalement, notre équipe collabore avec Julien-Cohen-Adad (Polytechnique) pour étudier les approches d'imagerie en résonance magnétique des lésions de la moelle épinière.

## ● **Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes**

### **Affiche 40 – Melvin Dea**

#### **CONTUSION SPINALE À T10 CHEZ LE CHAT : RÉCUPÉRATION DE LA MARCHE ET HISTOLOGIE.**

Hugo Delivet-Mongrain, Melvin Dea, Jean-Pierre Gossard, Serge Rossignol.

**Questions de recherche:** Quel est le rôle de la plasticité médullaire sous-lésionnelle lors la récupération de la marche suite à une contusion de la moelle épinière a T10 chez le chat.

**Méthodologie:** Une contusion produite à l'aide d'un "impacteur" a été réalisée sur 16 chats au niveau de la 10<sup>ème</sup> vertèbre thoracique (T10). Suite à la contusion, les chats étaient entraînés quotidiennement sur un tapis roulant. Des techniques électromyographiques et de cinématiques ont été utilisées pour mesurer et quantifier les caractéristiques de la marche suite à la lésion et au cours de la récupération. Cinq semaines après la contusion, une lésion complète de la moelle épinière a été effectuée à T13 afin d'isoler le circuit locomoteur lombaire et évaluer sa capacité à générer un rythme locomoteur en l'absence des voies descendantes résiduelles. Des techniques histologiques ont été utilisées, en post-mortem, afin de quantifier l'étendue de la lésion médullaire produite par la contusion.

**Résultats:** L'analyse histologique nous a révélé que la contusion avait produit des lésions bilatérales affectant tous les quadrants de la moelle épinière. A l'épicentre lésionnel, une importante cavité occupait le centre de la moelle épinière ne laissant aucun élément de la matière grise et seulement une portion de la matière blanche en périphérie. Le lendemain de la contusion, 12 des 16 chats présentaient une incapacité des pattes postérieures à générer des rythmes locomoteurs, mais la marche quadrupède a graduellement été récupérée. Cinq semaines après la contusion, tous les chats étaient capables d'une marche quadrupède soutenue sur tapis roulant, malgré quelques déficits locomoteurs. Dix chats ont été spinalisés cinq semaines après la contusion. Huit des 10 chats marchaient 24h après la spinalisation complète à T13 et chacun des 10, après 72h, suggérant que la moelle épinière avait subi des transformations fonctionnelles importantes après la contusion initiale permettant à la moelle épinière seule de générer si rapidement la locomotion des membres postérieurs.

**Conclusions et perspectives:** Après une importante contusion au niveau thoracique ne laissant qu'une portion des fibres de la matière blanche, la plasticité spinale sous-lésionnelle est impliquée dans la récupération de la marche puisque les chats sont capables de générer un patron de marche 24-72h après une deuxième lésion, cette fois une section complète de la moelle épinière. Nous croyons que cette plasticité spinale est un atout important sur lequel on peut miser dans les stratégies thérapeutiques chez les patients spino-lésés.

## ● Contrôle moteur, récupération et neurosciences des systèmes

### Affiche 41 – Christophe Martin

#### DECODING BODY-CENTERED REPRESENTATIONS OF TRANSLATIONAL MOTION IN 3D FROM NEURAL ACTIVITY IN THE ROSTRAL FASTIGIAL NUCLEUS

Christophe Z. Martin, Jessica X. Brooks, Andrea M. Green

**Questions de recherche:** As we move, the brain combines sensory signals (vestibular, proprioceptive, visual) to create self-motion estimates that are essential for a wide range of motor tasks. Many of these behaviors (e.g., postural control, locomotion, reaching) rely on estimates of our body motion. Our vestibular sensors are among the most important sources of self-motion signals. However, they encode estimates of head motion in head-centered coordinates. To contribute to behaviors requiring estimates of body motion these signals must be transformed from a head- to a body-centered reference frame. The goal of this study was to investigate how and where this essential computation is performed within brainstem-cerebellar circuits.

**Méthodologie:** We performed neural recordings to characterize the tuning properties of neurons in a deep cerebellar nucleus (rostral fastigial nucleus, rFN) in two rhesus monkeys during sinusoidal translational motion (0.5 Hz, +/-9 cm, +/-0.09 g) delivered along 13 directions in 3D space using a 6-degree-of-freedom motion platform. Cell responses were tested with the head upright and after the head was statically reoriented relative to the body in the vertical plane (45° nose-down or 30° right-ear-down) and horizontal plane (45° left).

**Résultats:** Consistent with the requirements for a 3D reference frame transformation, many rFN neurons reflected vestibular coding that was profoundly influenced by changes in head-re-trunk position in both vertical and horizontal planes. However, tuning properties were broadly distributed with most individual neurons reflecting at most a partial transformation. Despite this broad representation, we show through computational analyses that specific properties of rFN neurons facilitate the decoding of fully body-centered estimates of motion with a broad range of temporal characteristics from simple linear combinations of small populations (5–7) of cells.

**Conclusions et perspectives:** These results demonstrate for the first time that the 3D vestibular reference frame transformation required to compute body motion is indeed encoded by cerebellar neurons. Furthermore, the output of these computations is reflected in the tuning properties of rFN neurons in a specific distributed fashion that facilitates the efficient creation of body-centered translation estimates with the broad range of temporal properties (i.e., from acceleration to position) required for different behavioral tasks. These findings thus support an important role for the rostral fastigial nucleus as a source of body motion estimates functionally relevant for behaviors ranging from postural control to perception.

## ● Épilepsie et troubles neurodéveloppementaux

### Affiche 42 – Elsa Rossignol

#### LABORATOIRE ELSA ROSSIGNOL

##### **Membres du laboratoire / Groupe de travail:**

Alexis Lupien-Meilleur (étudiant PhD),  
Lara Eid (post-doc),  
Praveen K. Raju (post-doc),  
Xiao Jiang (post-doc),  
Lucas Toussaint (étudiant Master),  
Mathieu Lachance (assistant de recherche),  
James Waldron (assistant de recherche),  
Elsa Rossignol (PI).

##### **Question(s) de recherche du laboratoire / Groupe de travail:**

- 1) Quels sont les gènes impliqués dans la pathogénèse des EE?
- 2) Comment certains gènes candidats de EE altèrent-ils le développement et la migration des interneurons GABAergiques (INs) pour induire une désinhibition, des troubles comportementaux et des convulsions?
- 3) Comment certains gènes de EE contribuent-ils au contrôle de la relâche synaptique et de la fonction des INs?

**Méthodologie du laboratoire / Groupe de travail:** Nous combinons le séquençage de nouvelle génération (séquençage d'exome ou de génome de trio familiaux) pour identifier de nouveaux gènes candidats que nous étudions ensuite grâce aux approches de modélisation cellulaire chez la souris (répression génique de gènes cibles par électroporation de cerveaux embryonnaires de souris, tranches organotypiques ou explants, imagerie confocale, imagerie du cytosquelette d'actine en temps réel, reconstruction neuronale), de knockout ou knock-in de mutations humanisées (via CRISPR) chez la souris, ou d'expression de cDNA mutant ou contrôle en système hétérologue (HEK293, cellules souches redérivées) que nous caractérisons en combinant l'électrophysiologie cellulaire, l'immunohistochimie, des enregistrement vidéo-EEG et des tests comportementaux.

**Perspectives futures du laboratoire / Groupe de travail:** Nos travaux ont permis d'identifier une quinzaine de nouveaux gènes d'épilepsie et plusieurs nouveaux gènes candidats que nous investiguons activement au laboratoire. À terme, nos travaux permettront de préciser les mécanismes sous-tendant les EE infantiles et d'améliorer le diagnostic moléculaire et potentiellement le traitement de ces maladies orphelines graves et actuellement incurables.

## ● Épilepsie et troubles neurodéveloppementaux

### Affiche 43 – Sara Ivana-Calce

#### **DELETION OF THE GABA-A RECEPTOR'S ALPHA1 SUBUNIT CAUSES JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY AND IS ASSOCIATED TO ABERRANT POSTNATAL NEUROGENESIS IN TRANSGENIC MICE**

Sara-Ivana Calce, Louis-Charles Levros, Brianna Goldenstein, Ana Stoica, Caroline Meloche, Patrick Cossette.

**Questions de recherche:** Introduction: Epilepsy affects approximately 50 million people worldwide, 65% of which are idiopathic cases. Approximately 40% of these are generalized genetic epilepsies, which are associated to loss of function mutations in the *Gabra1* gene. Although an increasing number of causative genes in epilepsy have been identified, the mechanisms underlying epileptogenesis remain unclear.

**Méthodologie:** Methods and results: According to the literature, *Gabra1*-KO mice have reduced post-p19 survival and body mass. By providing additional care, we observed no differences in viability nor weight between KO and WT/HET mice. Our KO mice withstand surgical electrode implants into the motor cortex and hippocampus at 62 post-natal days for EEG recordings. This led us to observe spontaneous and recurrent myoclonic and generalized tonic-clonic seizures in KO mice, causing some of them to die.

**Résultats:** As impaired neurogenesis is associated with epilepsy, our studies reveal alterations in neural stem cell homeostasis in adult subventricular (SVZ) and subgranular (SGZ) zones. IHC analysis revealed that KO mice have increased proliferative (Ki67) cells in both the SVZ and SGZ, and increased numbers of neuroblasts (DCX) in the dentate gyrus, many of which were mispositioned in the hilus. In vitro differentiation assays showed that neural stem cells from KOs have significant cell-autonomous alterations in proliferation, neurogenesis and gliogenesis.

**Conclusions et perspectives:** Conclusion: Understanding epileptogenesis through a genetic model of epilepsy would allow to anticipate seizures in pharmacoresistant patients, which form 30% of cases and are at a higher risk of sudden unexpected death.

## ● Épilepsie et troubles neurodéveloppementaux

### Affiche 44 – Nicolas Lemmetti

#### **MICE CARRYING GAIN-OF-FUNCTION MUTATION IN RARB MODEL THE PDAC SYNDROME**

Nicolas LEMMETTI, Christina NASSIF, Jacques L. MICHAUD

**Questions de recherche:** PDAC Syndrome is a rare genetic disorder leading to neurodevelopmental delay or perinatal death. Mainly characterized by Pulmonary hypoplasia, Diaphragmatic hernia, Anophthalmia/Microphthalmia (A/M), and Cardiac defects, this syndrome is partially explained by recessive mutations in STRA6. Whole-exome sequencing of patients presenting also developmental delay, progressive spasticity with or without dystonia and Chiari type I malformation revealed some de novo mutations in retinoic acid (RA) receptor beta (RARB) conferring a gain-of-function (GoF) effect. Increased RA signaling mediated by RARB appears to specifically disrupt brain development and/or function, thus affecting motor control by impacting striatal development.

**Méthodologie:** Consequently, we sought to assess the impact of the most recurrent GoF mutation in RARB by generating a mouse carrying the p.Arg394Cys mutation (equivalent of the human p.Arg387Cys mutation), using the CRISPR-Cas9 system. We evaluated motor control using several behavioral tests.

**Résultats:** Results of behavioral studies targeting motor control in 6-month old animals revealed hyperactivity (open field), impaired coordination (rotarod), impaired gait (footprint test), along with a normal grip strength (hanging test).

**Conclusions et perspectives:** In conclusion, our behavioral studies and observations so far are promising and align with phenotypes observed in patients, and thus support the validity of RARB R394C mice as a potential model of PDAC syndrome.

## ● Neuroendocrinologie et métabolisme énergétique

### Affiche 45 – Romane Manceau

#### GENETIC DISRUPTION OF ADIPOSE TRIGLYCERIDES LIPASE (ATGL) IN MEDIOBASAL HYPOTHALAMIC NEURONS OVERWEIGHT AND METABOLIC DISTURBANCES

R. Manceau<sup>1</sup>, K. Bouyakdan<sup>1</sup>, A.I. Machuca-Parra<sup>1</sup>, A. Fisette<sup>1</sup>, D. Rodaros<sup>1</sup>, G. Mitchell<sup>2</sup>, S. Fulton<sup>1</sup>, T. Alquier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiometabolic, CRCHUM, Montreal, QC, Canada;

<sup>2</sup> CRCHU Ste Justine, Montreal, QC, Canada.

**Questions de recherche:** Background: Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) acts as the first lipase in the hydrolysis of triglycerides (TG). Recent studies show that ATGL in peripheral tissues plays major roles on energy homeostasis. We found that ATGL is expressed in the mediobasal hypothalamus (MBH) and in hypothalamic neuronal cell lines, in line with our recent study suggesting that neurons accumulate TG. ATGL expression is increased in the MBH of high fat-fed mice that maintain a healthy body weight compared to mice that become obese. In addition, ATGL expression in the MBH is increased in response to fasting. This suggests that increased ATGL may play a role in maintaining a healthy metabolic profile. We propose that hypothalamic ATGL regulates lipid metabolism in the brain that in turn contributes to energy balance.

**Méthodologie:** Materials and methods: To test this hypothesis, synapsin-Cre or -GFP expressing AAV are stereotaxically injected in the arcuate nucleus (ARC) of male ATGL flox mice to KO ATGL specifically in neurons (ATGLKO).

**Résultats:** Results: First, we validated that ATGL expression is reduced by 50% in ATGLKO mice. We found that ATGLKO have increased weight gain on a chow diet compared to control animals that is associated with reduced energy expenditure and increased food intake and fat mass. In addition, chow-fed ATGLKO mice have an increased fasting glycaemia and mild glucose intolerance. Finally, pharmacological inhibition of ATGL in hypothalamic neurons in vitro increases intracellular TG content.

**Conclusions et perspectives:** Conclusion: Together, our findings suggest that the ATGL pathway in MBH neurons beneficially regulates glucose and energy homeostasis by mechanisms that may involve regulation of TG and lipid droplets metabolism.