



PROGRAMME

Mercredi 13 novembre 2019 au Pavillon Roger-Gaudry

Salle Ernest-Cormier : présentations orales

Hall d'honneur : présentations affichées

08h00 Mot de bienvenue
Patrick Cossette, directeur

Présentations orales I

Modératrice : Inge Meijer

- 08h30 Romane Manceau, étudiante au doctorat**
« Adipose Triglycerides Lipase (ATGL) in Mediobasal Hypothalamic Neurons Plays a Key Role in Energy Homeostasis Regulation »
- 08h50 Christophe Martin, étudiant au doctorat**
« Les neurones du noyau fastigial rostral encodent une représentation centrée sur le corps du mouvement de translation en trois dimensions »
- 09h10 Victoria Hannah Mamane, étudiante à la maîtrise**
« Dietary Methionine Restriction Reduces Inflammation in Animal Models of Multiple Sclerosis »
- 09h30 Pause-santé et présentations par affiche - Session 1**

Présentations orales II

Modératrice : Inge Meijer

- 10h45 Hadjara Sidibé, étudiante au doctorat**
« TDP-43 mediated stabilization of transcripts encoding the core stress granule protein G3BP1 is impaired in ALS/FTD »
- 11h05 Marisol Lavertu Jolin, étudiante au doctorat**
« Enhancing adult neuroplasticity by epigenetic regulation of PV interneurons »

- 11h25 **Conférencière d'honneur – nouvelle chercheuse : Diana Matheoud, professeure sous octroi adjointe**
« Autoimmunity triggered by mitochondrial specific responses in Parkinson's disease »
- 11h45 **Conférencière d'honneur – nouvelle chercheuse : Martine Tétreault, professeure-chercheure adjointe**
« Next-generation sequencing approaches for the diagnosis of muscle diseases »
- 12h25 **Lunch – Hall d'honneur Pavillon Roger-Gaudry**

Présentations orales III

Modératrice : Graziella Di Cristo

- 13h30 **Lara Eid, stagiaire postdoctorale**
« TRIO is a master regulator of cortical GABAergic interneuron development and its loss-of-function in interneurons leads to severe epileptic encephalopathies »
- 13h50 **Deborah Villafranca-Baughman, étudiante au doctorat**
« Molecular mechanisms regulating Ca²⁺ increase in microvascular pericytes leading to capillary constriction in glaucoma and ischemia: the role of S100 β »
- 14h10 **Bastien Rioux, étudiant en maîtrise et résident**
« Fréquence et prédicteurs de cancer après un AVC ischémique : une revue systématique »
- 14h30 **Pause-santé et présentations par affiche – Session 2**

Présentations orales IV

Modératrice : Graziella Di Cristo

- 15h45 **Gabriela Lopez Arango, étudiante au doctorat**
« Lien entre les habiletés adaptatives et le corrélât électrophysiologique de l'habituation durant la première année de vie »
- 16h05 **Conférencière d'honneur : D^{re} Elana Pinchevsky**
« Comment mieux protéger le cerveau du nouveau-né: une vision commune.
Un hommage à D^{re} Ala Birca »
- 17h00 **Remise de prix d'excellence**
- 17h15 **Cocktail (Hall d'honneur)**

**MERCI À NOTRE PARTENAIRE FINANCIER :
CHAIRE POWER CORPORATION DU CANADA
EN NEUROSCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

INDEX DES THÉMATIQUES DES PRÉSENTATIONS

- **THÈME 1 : Neurosciences des systèmes**
- **THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires**
- **THÈME 3 : Maladies neurodégénératives**
- **THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique**
- **THÈME 5 : Neuroinflammation**
- **THÈME 6 : Neuropharmacologie**
- **THÈME 7 : Neurosciences cliniques**

Présentateur/ Présentatrice	Présentation orale	Thème	Numéro d'affiche	Séance d'évaluation	Page
AMEGANDJIN Clara		4	21	Après-midi	35
AUDET Sebastien		2	8	Matinée	22
BONIZZATO Marco		1	1	Matinée	15
BORDUAS Éric		6	32	Après-midi	46
CARMENA		5	26	Après-midi	40
MORATALLA Ana					
CHAMI Sirin		7	35	Après-midi	49
COCHARD Loïc		2	9	Matinée	23
CROSSON Theo		5	27	Après-midi	41
DUCROT Charles		2	10	Matinée	24
DUVAL Laura		1	2	Matinée	16
EID Lara	F	2		Après-midi	11
FORTIN-HOUDE Justine		4	22	Après-midi	36
HACHÉ Simon		1	3	Matinée	17
HAUTECLOCQUE Jennifer		2	11	Matinée	25
HERNANDEZ Camberly		5	28	Après-midi	42
HONORE Eve		4	23	Après-midi	37
JAMANN Hélène		2	12	Matinée	26
LABARRE Audrey		3	14	Matinée	28
LAVERTU JOLIN Marisol	E	4		Matinée	10
LEDUC Tanya		2	13	Matinée	27
LEMAITRE Florent		5	29	Après-midi	43
LEMMETTI Nicolas		3	15	Matinée	29
LOPEZ ARANGO Gabriela	I	7		Après-midi	14
LUSSIEZ Rudy		1	4	Matinée	18
MAMANE Victoria Hannah	C	5		Matinée	8
MANCEAU Romane	A	2		Matinée	6
MARCHAND Sandrine		3	16	Matinée	30
MARTIN Christophe	B	1		Matinée	7
MICHON François-Xavier		4	24	Après-midi	38

Présentateur/ Présentatrice	Présentation orale	Thème	Numéro d'affiches	Séance d'évaluation	Page
MILOSZ Julien		1	5	Matinée	19
MIGUEL Yasmine		7	36	Après-midi	50
MOREAU-DEBORD Ian		1	6	Matinée	20
NDIAYE Ndeye Aissatou		6	33	Après-midi	47
OUELHAZI Afef		6	34	Après-midi	48
PERNÈGRE Camille		3	17	Matinée	31
QUINTERO Heberto		4	25	Après-midi	39
RABOT Juliette		7	37	Après-midi	51
REBILLARD Rose-Marie		3	18	Matinée	32
REGNIEZ Morgane		1	7	Matinée	21
RIOUX Bastien	H	7		Après-midi	13
ROVERSI Katiane		3	19	Matinée	33
SEBALI Jennifer		5	30	Après-midi	44
SIDIBÉ Hadjara	D	3		Matinée	9
TREMBLAY Elsa		3	20	Matinée	34
VILLAFRANCA-BAUGHMAN Deborah	G	4		Après-midi	12
WANG Jo-Chiao		5	31	Après-midi	45

RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS ORALES DES ÉTUDIANT(E)S

PRÉSENTATION ORALE A – Romane Manceau

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

Adipose Triglycerides Lipase (ATGL) in Mediobasal Hypothalamic Neurons Plays a Key Role in Energy Homeostasis Regulation

Romane Manceau¹, Audrey Labarre¹, Sébastien Audet¹, Arturo Israel Machuca Parra¹, Khalil Bouyakdan¹, Alexandre Fiset¹, Demetra Rodaros¹, Grant Mitchell², Alex Parker¹, Stephanie Fulton¹, Thierry Alquier¹

¹CRCHUM - Université de Montréal, ²Ste-Justine Hospital

Introduction: Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) acts as the first lipase in the hydrolysis of triglycerides (TG). As such, ATGL plays a fundamental role in peripheral tissues to regulate energy homeostasis. We found that ATGL is expressed in neurons of the mediobasal hypothalamus (MBH), findings that are in line with our study showing that hypothalamic neurons esterify fatty acids into and accumulate TG. ATGL expression is increased in the MBH during fasting and in high fat fed mice that maintain a healthy body weight compared to mice that become obese. This suggests that increased ATGL may play a role in maintaining a healthy metabolic profile. We propose that hypothalamic ATGL regulates lipid metabolism in hypothalamic neurons thus contributing to the control of energy balance.

Methods: Male ATGL-flox mice were stereotaxically injected in the arcuate nucleus with AAV expressing Synapsin-Cre or -GFP to specifically KO ATGL in neurons (AKO). In parallel, ATGL was knock-down (KD) in *C.elegans* neurons. ATGL inhibitor was used to pharmacologically inhibit ATGL in hypothalamic neuronal cell lines.

Results: AKO mice have increased weight gain on chow diet compared to control animals, associated with reduced energy expenditure, increased food intake and fat mass, and metabolic disturbances. Similarly *C.elegans* with KD of neuronal ATGL have increased lipid accumulation. Pharmacological inhibition of ATGL in hypothalamic neurons increases intracellular TG content.

Conclusion: Our findings suggest that the ATGL pathway in MBH neurons beneficially regulates glucose and energy balance by mechanisms that may involve regulation of TG and lipid droplets metabolism.

PRÉSENTATION ORALE B – Christophe Martin

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

Les neurones du noyau fastigial rostral encodent une représentation centrée sur le corps du mouvement de translation en trois dimensions

Christophe Z. Martin¹, Jessica X. Brooks¹, Andrea M. Green¹

¹Neuroscience, Université de Montréal

Plusieurs comportements quotidiens (e.g. mouvements d'atteinte, contrôle postural) dépendent d'estimés du mouvement de notre corps. Les senseurs vestibulaires sont une importante source de signaux de mouvement, mais encodent le mouvement dans un cadre de référence tête-centré. Cependant, pour contribuer à ces tâches, les signaux vestibulaires doivent être transformés vers un cadre de référence corps-centré. Pour investiguer cette transformation, nous avons enregistré des neurones sensibles au mouvement dans le noyau fastigial rostral (rFN) de macaques rhésus lors de translations sinusoïdales (0.5Hz, +/-9cm) le long de 13 axes couvrant l'espace 3D. Le «tuning» spatial des neurones a été caractérisé avant et après des réorientations statiques de la tête par rapport au corps dans le plan vertical (nez en bas/oreille en bas) et horizontal (à gauche). Nous avons montré que beaucoup de neurones du rFN avaient une réponse aux translations au moins partiellement transformée vers un cadre de référence corps-centré, mais que peu de neurones individuels avaient un «tuning» corps-centré en 3D (Martin et al. 2018). Toutefois, certaines propriétés spécifiques des neurones ont suggéré que le rFN reflète une étape tardive dans la transformation de cadre de référence et qu'une représentation corps-centrée puisse être encodée au niveau populationnel. En accord avec cette proposition, nous avons montré que des petits groupes de neurones (5-7) peuvent être utilisés pour décoder des représentations corps-centrées en 3D avec une gamme de propriétés dynamiques utiles pour le comportement. Ces résultats placent le rFN comme une source importante des estimées de mouvement corps-centrés nécessaires pour nos comportements quotidiens.

PRÉSENTATION ORALE C – Victoria Hannah Mamane

● THÈME 5 : Neuroinflammation

Dietary Methionine Restriction Reduces Inflammation in Animal Models of Multiple Sclerosis

Victoria Hannah Mamane¹, Rutger Koning¹, Jocelyn Chen², Dominic Roy², Hélène Jamann¹, Oumarou Ouedraogo¹, Audrey Daigneault¹, Russell Jones^{2,3}, Catherine Laroche¹

¹University of Montreal, CRCHUM, Montreal, QC, Canada, ²McGill University, Montreal, QC, Canada, ³Van Andel Institute, Grand Rapids, MI, USA

Background: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Pro-inflammatory CD4 TH1/TH17 are considered pathogenic in MS and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Dietary methionine restriction (MR) without caloric restriction prolongs lifespan and decreases markers of inflammation in obese mice. We found that methionine pathway is upregulated in activated murine T cells in vitro. In addition, MR affects differentiation of TH17 cells and onset of EAE, establishing a novel link between methionine metabolism and neuroinflammation.

Methods: Active MOG-induced EAE in C57BL/6 mice and spontaneous EAE in transgenic TCR1640/SJL mice are exposed to low methionine vs. control diet. Clinical evaluation and flow cytometry studies are used to characterize immune cells distribution and activation.

Results: Our results show that dietary MR without caloric restriction is associated with lower weight gain and significantly delayed onset of neurological deficits in MOG-induced EAE mice. This is associated with a lower number of immune cells and pro-inflammatory T cells in the spleens at day 7 post-induction and in the CNS at day 9 (onset) and 15 (peak). Moreover, MR diet significantly influences onset of disease in spontaneous EAE TCR1640 mice. This is associated with a lower number of immune cells in the spleen and CNS of MR mice at presymptomatic and chronic stages, and these immune cells express less markers of inflammation.

Conclusion: Our data suggest a beneficial impact of MR on clinical course and neuroinflammation in two animal models of MS and in males and females.

PRÉSENTATION ORALE D – Hadjara Sidibé

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

TDP-43 mediated stabilization of transcripts encoding the core stress granule protein G3BP1 is impaired in ALS/FTD

Hadjara Sidibé^{1,3}, Yousra Khalfallah^{2,3}, Shangxi Xiao⁴, Genevieve Di Tomasso², Anaïs Aulas^{2,3}, Ze'ev Melamed⁵, Laurie Destroimaisons³, Jade-Emmanuelle Deshaies³, Don W. Cleveland⁵, J. Alex Parker^{1,3}, Pascale Legault², Martine Tétreault^{1,3}, Janice Robertson⁴, Christine Vande Velde^{1,3}

¹Departments of Neurosciences, ²and Biochemistry, Université de Montréal, ³CHUM Research Center, Montréal, QC, Canada, ⁴Center for Neurodegenerative Disease, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, ⁵University of California, San Diego/Ludwig Institute for Cancer Research, San Diego, USA

ALS is a fatal neurodegenerative disease characterized by the selective loss of motor neurons (MNs). The reasons underlying this selective death remain incompletely understood. MNs are non-renewing cells subjected to numerous stresses throughout life, each of which can be deleterious for their function and survival. One mechanism used by neurons to counter stressful events is the formation of stress granules (SG). These micron-sized entities allow for a translational shift towards synthesis of pro-survival factors and storage of non-translating mRNAs. Defects in the assembly of SG negatively affect cellular survival. SG assembly requires the SG core protein G3BP1. G3BP1 is suggested to be critical to MNs as the genetic deletion of G3BP1 in rodents is embryonic-lethal with neuronal loss or results in locomotor deficits and paralysis, depending on the genetic background. Moreover, poliovirus, an enterovirus that can replicate in MNs and cause their selective death, inactivates G3BP1, leading to the blockage of SG assembly and virus evasion from host cell responses.

97% of ALS cases feature the mislocalization of the RNA binding protein TDP-43 from the nucleus to the cytoplasm. We previously demonstrated that TDP-43 regulates SG assembly via the modulation of G3BP1 mRNA levels. Thus, we hypothesize that TDP-43-dependent regulation of G3BP1 is central to selective motor neuron vulnerability in ALS. Here, using molecular, cellular biology and bioinformatics, we have characterized the TDP-43-dependent regulation of G3BP1 mRNA and demonstrated the relevance of this regulation in vitro and in vivo, as well as in the frontal cortex of ALS/FTD cases.

PRÉSENTATION ORALE E – Marisol Lavertu Jolin

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

Enhancing adult neuroplasticity by epigenetic regulation of PV interneurons

Marisol Lavertu Jolin^{1,2}, Bidisha Chattopadhyaya¹, Andrei Vlad Varlan^{1,2}, Kayleigh Gauvin^{1,2}, Derek Robertson¹, Hicham Affia¹, Gregor Andelfinger^{1,2}, Graciela Pineyro^{1,2}, Graziella Di Cristo^{1,2}

¹CHU Ste-Justine, ²Université de Montréal

A traumatic event can form an indelible fear memory trace and behavioral therapy for post-traumatic stress disorder (PTSD) is limited by the restricted adult brain plasticity. Parvalbumin-expressing GABAergic interneurons (PV) are characterized by their highly complex axon, contacting hundreds of neurons and forming multiple perisomatic synapses. In adults, their somas are surrounded by a matrix-like structure, the perineuronal nets (PNN). Decreasing PV inhibition or digesting the PNN are sufficient to foster adult brain plasticity. However, the molecular mechanisms that regulate PNN are not well understood.

To enhance adult brain plasticity and increase fear extinction retention, we studied PNN formation around PV somas. Activity-regulated and synaptic plasticity-associated genes are regulated by the acetylation level of the chromatin. Here we show that injecting a new Hdac2 specific inhibitor before extinction is sufficient to increase fear extinction retention. We generated the PV_Cre;Hdac2^{lox/lox} mouse line and found that adults show enhanced fear memory extinction retention, along with a reduction of PNN and a decrease in perisomatic PV synapses in prefrontal cortex. With Drop-Seq analysis, we identified *acan* gene as a PV cell specific PNN component and confirmed its reduction in the cKO by RNAscope hybridization in situ. Finally, the direct role of Hdac2 in PNN and PV synapses has been tested by viral overexpression of Hdac2 in cKO mice.

All together, our work supports a model in which PV cells and PNN play a pivotal role in brain plasticity and suggests that modulation of Hdac2, or *acan* gene, with therapy can improve PTSD treatment.

PRÉSENTATION ORALE F – Lara Eid

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences moléculaires

TRIO is a master regulator of cortical GABAergic interneuron development and its loss-of-function in interneurons leads to severe epileptic encephalopathies

Lara Eid^{1,2}, Samuel Boris Tene Tadoum^{1,2}, Louis Fauteux-Loiselle^{1,2}, Estelle Douet¹, xiao jiang^{1,2}, Alexis Lupien-Meilleur^{1,2}, Mathieu Lachance¹, François Charron-Ligez^{1,2}, Jean-Claude Lacaille², Elsa Rossignol^{1,2}
¹CHU Sainte-Justine, ²Université de Montréal

Introduction: Recessive mutations in TRIO are associated with intellectual deficiency, autism spectrum disorder and/or epileptic encephalopathies (EE). TRIO is a dual guanine nucleotide exchange factor (GEF) that activates Rac1 and RhoA, two Rho-GTPases fundamental for cytoskeletal remodeling. While Trio is known to regulate the development of excitatory neurons, its roles in GABAergic interneurons (INs) are unknown.

Methods: We generated *Dlx5/6^{Cre};Trio^{c/c};RCE^{EGFP}* mutant mice carrying a conditional deletion of Trio in GABAergic INs. We investigated the impact on IN migration and cortical inhibition through immunolabeling, cell imaging, patch-clamp physiology and EEG recordings.

Results: We find a significant delay in tangential migration in Trio mutant mice at e13.5 and 15.5. Time-lapse imaging of e13.5 medial ganglionic eminence explants cultured for 48h reveals impaired IN branching dynamics, with increased growth cone splitting rate and neurite branching, in mutants compared to WT littermates. As a result, IN migration is slower, with less frequent nucleokinesis and a shortened net displacement, in mutants compared to WT. Electroporation in mutant INs of a mutated version of Trio cDNA lacking the GEF1 domain, thus presumably still able to activate RhoA but not Rac1, completely rescues the morphological deficits, and partially rescues the migration dynamics. Finally, mutant mice have reduced cortical inhibition, as shown by decreased IPSC frequency, and spontaneous tonic-clonic seizures.

Conclusions: Altogether, our data suggest that TRIO loss-of-function mutations impact the migration of cortical INs, disrupting cortical inhibitory networks and resulting in epilepsy. Our work provides functional evidence for the implication of TRIO as a novel EE gene.

PRÉSENTATION ORALE G – Deborah Villafranca-Baughman

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

Molecular mechanisms regulating Ca²⁺ increase in microvascular pericytes leading to capillary constriction in glaucoma and ischemia: the role of S100 β .

Villafranca-Baughman D¹, Alarcón-Martínez L¹, Belforte N¹, Dotigny F¹, Di Polo A¹

¹Department of Neuroscience, University of Montreal Hospital Research Center (CR-CHUM), Montreal, Quebec

Pericytes are contractile cells that wrap capillaries, thus playing a crucial role in the regulation of capillary diameter and microcirculatory blood flow. The Ca²⁺ binding protein S100 β is an important regulator of Ca²⁺ dynamics in astrocytes and might also modulate Ca²⁺ levels in pericytes thus influencing their contractility. To address the role of S100 β on pericyte-mediated capillary constriction, we used two injury models: i) magnetic microbead-induced ocular hypertension, and ii) transient retinal ischemia. Transgenic mice expressing a fluorescent protein (DsRed) or a genetically encoded Ca²⁺ indicator (GCaMP6) under control of the pericyte-specific NG2 promoter were subjected to these injury paradigms. Changes in retinal capillary diameter and intracellular Ca²⁺ in pericytes were examined using two complementary quantitative approaches: i) minimally invasive two-photon laser scanning microscopy (TPLSM) for in vivo retinal imaging in live mice, and ii) stereological analysis of whole-mounted retinas ex vivo. S100 β levels were quantified by immunohistochemistry, western blots, and qPCR, and its role was assessed using loss-of-function assays. We demonstrated a significant increase in intracellular Ca²⁺ in pericytes after injury relative to controls. TPLSM in vivo imaging confirmed marked increase in intrapericyte Ca²⁺ in glaucomatous and ischemic retinas. Our data also showed an early accumulation of S100 β in Müller glia after glaucomatous or ischemic damage. Pharmacological or siRNA-mediated S100 β blockage decreased Ca²⁺ transients in pericytes as well as the number of capillary constrictions at pericyte locations and reestablished capillary diameter. Our data indicate that S100 β regulates Ca²⁺ signaling in pericytes thus modulating capillary dynamics in glaucoma and ischemia.

PRÉSENTATION ORALE H – Bastien Rioux

● THÈME 7 : Neurosciences cliniques

Fréquence et prédicteurs de cancer après un AVC ischémique : une revue systématique

Bastien Rioux¹, Lahoud Touma¹, Ahmad Nehme¹, Genevieve Gore², Laura Gioia^{1,3}, Mark Keezer^{1,3}

¹Université de Montréal, Montréal, Canada, ²Université McGill, Montréal, Canada, ³Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada

Introduction : Un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) peut être la présentation initiale d'un cancer. Une synthèse des connaissances sur la fréquence et les prédicteurs de cancer après un AVCi est manquante et pourtant nécessaire pour caractériser le problème et guider les stratégies de recherche de cancer.

Méthode : Nous avons recherché 8 bases de données pour des articles rapportant des fréquences ou des prédicteurs de tumeur maligne (solide ou hématologique) ou de néoplasie myéloproliférative diagnostiquée après un AVCi, après 1980 et en toute langue (PROSPERO : CRD42019132455).

Résultats : Les données préliminaires avant la mise à jour de la recherche prévue à 6 mois sont présentées. Quarante-huit articles ont été inclus dans la revue narrative et 30 dans la méta-analyse de fréquence. L'incidence cumulée de cancer après un AVCi était de 13,0‰ (IC_{95%}: 4,4-25,5‰) à <1 an de suivi et de 51,4‰ (IC_{95%}: 39,4-64,8‰) à ≥ 1 an de suivi. Cette fréquence était supérieure lorsque des tests diagnostiques dédiés au cancer étaient effectués et lorsque les AVCi étaient cryptogéniques. Les 24 prédicteurs de cancer occulte identifiés comprennent des données démographiques (âge avancé, homme, caucasien) et paracliniques (D-dimères élevés, CRP élevée, hémoglobine basse).

Conclusion : Après un AVCi, une proportion cliniquement importante d'individus aura un nouveau diagnostic de cancer. Plusieurs prédicteurs ont été identifiés et peuvent être utilisés pour estimer la probabilité de cancer occulte. D'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser l'utilité de stratégies de recherche de cancer après un AVCi.

PRÉSENTATION ORALE I – Gabriela Lopez Arango

● THÈME 7 : Neurosciences cliniques

Lien entre les habiletés adaptatives et le corrélat électrophysiologique de l'habituation durant la première année de vie

López-Arango G^{1,2}, Knoth IS², Barlaam F², Côté V^{1,2}, Dupont C¹, Noiseux-Lush C^{1,2}, Agbogba K², Lippé S.^{1,2}

¹Université de Montréal, ²CHU Sainte-Justine

À l'aide de paradigmes comportementaux, une corrélation modérée a été observée entre l'habituation, la forme la plus simple d'apprentissage, et le développement cognitif (Bornstein & Sigman, 1986). Récemment, des corrélats électrophysiologiques de l'habituation ont été décrits comme les effets de la répétition (Snyder & Keil, 2008). Le but de cette étude consiste à évaluer le lien entre les effets de la répétition et les habiletés adaptatives pendant la première année de vie.

L'activité EEG de 59 bébés en bonne santé âgés entre 3 et 9 mois a été enregistrée à l'aide d'un bonnet de 128 électrodes lors de la présentation d'un paradigme Oddball adapté de Basirat et collaborateurs (2014). Le formulaire pour les parents du Système d'évaluation du comportement adaptatif (ABAS-II) a été utilisé pour l'évaluation des habiletés adaptatives. Des analyses temps-fréquences et une approche avec le modèle linéaire mixte ont été utilisées.

Les résultats ont montré un effet significatif de l'âge et du score GAC sur les effets de répétition. En effet, la réponse neuronale à la répétition varie à la fin de la première année de vie (7 à 10 mois), montrant une augmentation de la réponse au lieu d'une suppression dans la bande de fréquence gamma (30-40 Hz). De même, une augmentation de la réponse est observée chez les bébés avec un score GAC élevé (≥ 120) dans la bande de fréquence bêta (10-20Hz) et dans les très hautes fréquences (80-120Hz).

Ces résultats soulignent la valeur des effets de répétition comme marqueurs électrophysiologiques potentiels du neurodéveloppement.

LISTE DES RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS AFFICHÉES

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

1 - Une neuroprothèse corticale pour le contrôle locomoteur après lésion médullaire.

Marco Bonizzato^{1,2}, Elena Massai¹, Marina Martinez^{1,2}

¹Université de Montréal, ²CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Questions de recherche

Les traumatismes médullaires interrompent certaines voies descendantes qui permettent au cerveau, et plus particulièrement au cortex moteur, de contrôler le mouvement des membres inférieurs. Lorsque la lésion est incomplète, une récupération partielle des fonctions motrices peut se produire. Notre laboratoire étudie le rôle du cortex moteur dans la récupération de la marche et plus spécifiquement :

Méthodologie

Notre modèle expérimental est le rat avec une lésion incomplète de la moelle épinière. Grâce à des interfaces cerveau-machine, nous stimulons électriquement le cortex moteur, et ceci pendant la marche, et évaluons les effets sur la locomotion normale et après une lésion médullaire.

Résultats

Lorsqu'appliquées au niveau du cortex moteur pendant la marche, les stimulations corticales permettent de moduler en temps réel le comportement locomoteur. Après lésion médullaire, les stimulations corticales permettent de produire un comportement de marche organisé, et de restaurer partiellement le contrôle volontaire du mouvement. Encore plus intéressant, les performances sont maintenues plusieurs semaines après l'arrêt des stimulations.

Conclusions et perspectives

Nos recherches ont un intérêt clinique important puisque le cortex peut être ciblé pour des traitements chez l'humain par le biais de méthodes de stimulation similaires. Nous testons actuellement ces méthodes sur des modèles animaux de grande taille afin de faciliter le processus de traduction à la clinique.

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

2 - Effect of texture and weight of objects on ipsilateral corticospinal influences in bimanual wrist movements in humans.

Laura Duval^{1,2,3}, Anne-Sophie Lauzé¹, Dorothy Barthélemy^{1,2,3}, Numa Dancause¹, Anatol Feldman^{1,2,3}

¹Université de Montréal, ²Institut de réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal, ³Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain

There are both contra- and ipsilateral (i) corticospinal (CS) projections to motoneurons (MNs). In a previous study, we found that iCS were modulated in bimanual tasks in which subjects held an object between the hands. To test the role of cutaneous afferents in iCS modulation in these tasks, we compared iCS influences on MNs of wrist flexors elicited by ipsilateral transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex at flexion and extension positions in right-handed healthy subjects (n=23). Subjects had to hold between the hands a smooth or coarse block either with or without a support. When unsupported, a weight could be added to the smooth block. Preliminary results show that short-latency ipsilateral motor evoked potentials (iMEPs) tended to be greater in unsupported tasks with the smooth block, especially when weight was added. In supported conditions, iMEPs were bigger when the surface of the block was coarse. A position-specific iCS modulation was present in all tasks with bigger iMEPs in flexion than in extension wrist position. While continuing the analysis of results, we concluded that cutaneous information likely plays a key role in the modulation of iCS influences in bimanual tasks. Results may be essential for the understanding of the role of intercortical interaction in healthy and neurological subjects.

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

3 - Contribution des signaux vestibulaires à la sélection des trajectoires de mouvements d'atteinte

Simon Haché¹, Tristan Tao¹, Paul Cisek¹, Andrea Green¹

¹Université de Montréal

Dans notre quotidien, nos mouvements volontaires sont souvent accompagnés de mouvements du corps ce qui requiert une prise en compte de notre déplacement spatial et des forces additionnelles agissant sur le bras (i.e. forces inertielles, forces de Coriolis). Le système vestibulaire est une source majeure d'information sur les mouvements du corps par rapport à l'environnement. En lien avec ce rôle, plusieurs études ont montré une contribution du système vestibulaire au contrôle des mouvements d'atteintes. Le but de cette expérience était de tester l'hypothèse selon laquelle les mécanismes par lesquels le système vestibulaire stabilise les mouvements du bras contribuent également à la sélection des trajectoires de mouvements d'atteinte. Pour tester cette hypothèse, des stimulations galvaniques vestibulaires (SGV) ont été utilisées pour activer sélectivement le système vestibulaire pendant que des participants devaient faire des mouvements d'atteinte vers une cible finale en contournant un obstacle. Nous avons compté le nombre d'évitements de chaque côté de l'obstacle pour obtenir des courbes psychométriques reflétant la préférence de côté. En accord avec les résultats précédents du laboratoire, la SGV a provoqué une déviation des trajectoires appropriée pour compenser pour les mouvements du corps. Cependant, elle n'a pas affecté significativement le choix de côté par lequel les participants évitent l'obstacle. Nous sommes présentement en train d'investiguer si ces résultats indiquent que la SGV n'est pas un stimulus assez fort pour modifier les décisions ou que la combinaison de plusieurs modalités sensorielles (i.e. proprioceptive ou visuelle) est requise pour moduler le choix d'une trajectoire de mouvement d'atteinte.

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

4 - Orientation-dependent bias on connectomes in cat's secondary visual cortex

Lussiez R.¹, Ouelhazi A.¹, Molotchnikoff S.*¹

¹Université de Montréal

As previously demonstrated in numerous studies, the cat's visual cortices V1 and V2 are functionally organized, following an orientation column pattern. However, the stimulus-evoked response does not exclusively rely on this orientation selectivity, but also on the complex interplay between orientation columns and cortical layers. This complex interplay can be revealed by examining the neuronal circuits, also called connectomes. It has been shown that for a same cell-assembly in V1, the connectome (functional connections between neurons) changes depending on the visual orientation, presented as a sine-wave grating (Bharmauria, 2015). As V2 shares the same organization than V1, our aim in this study is to investigate the stimulus-dependent connectomes in V2. Using electrophysiological multi-unit recordings in V2, we recorded the neurons' electrical activity in both supra- and infragranular cortical layers of an adult head-fixed anesthetized cat. Spike-trains cross-correlations were computed to study functional connections between simultaneously recorded neurons. Similarly to V1, we observed a change in network connections depending on the presented orientation. Moreover, and quite interestingly, oblique orientations close to cardinal orientations (22.5°, 67.5°, 112.5°, 157.5°) generate a higher number of functional connections. We hypothesize that while cardinal orientations (0° and 90°) are overrepresented in the visual cortex, these oblique orientations require an additional emergence of functional connections to be effectively processed in relation to dominant cardinal orientations.

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

5 - L'impact du bruit de couleur dans la prise de décision perceptuelle : étude psychophysique humaine

Julien Milosz¹, John Kalaska¹

¹Université de Montréal

Question : Plusieurs modèles du processus de la prise de décision perceptuelle présument qu'un sujet accumule les preuves en faveur de chaque alternative, les compare, et finit par commettre à la meilleure alternative. Ce projet examine l'effet du «bruit sur le signal» sur les décisions perceptuelles de la couleur prédominante de damiers multicolores.

Méthodologie : La tâche consistait à identifier si un damier dynamique contenait plus de carrés orange ou bleus (le « signal »). Dans une version « binaire » (BIN), les damiers contenaient les carrés « signal » soit sur un fond gris (aucun bruit de couleur), soit des carrés des couleurs aléatoires (bruit de couleur plein). Dans une version « multiple » (MLT), les carrés « signal » étaient présentés sur un fond de cinq différents niveaux de bruit de couleur.

Résultats : Pour la tâche BIN, les analyses de temps de réaction (RT) et probabilités de choix (CP) des sujets (n = 5) démontrent un effet robuste de l'ajout d'un plein bruit : une réduction de la sensibilité aux évidences. Pour la tâche MLT, les résultats préliminaires (n = 2) favorisent un effet graduel et non linéaire du «bruit de couleur» sur la décision des sujets.

Conclusion et perspective : Ce projet démontre que la présence du bruit dans les stimuli visuels cause une transformation importante des dynamiques internes du processus décisionnel. Ces résultats nécessiteront des modifications importantes aux modèles computationnels actuels afin d'accommoder l'effet du « bruit sur le signal » dans le processus décisionnel.

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

6 - Rapid changes of neuronal activity in the dorsal premotor cortex (PMd) of both hemispheres after unilateral primary motor cortex (M1) inactivation

Ian Moreau-Debord¹, Eleonore Serrano¹, Stephan Quessy¹, Numa Dancause¹

¹Université de Montréal

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.

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 dorsal premotor cortex (PMd) 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.

Prior to the injury, PMd neurons showed typical activity, with most neurons being active during reach and grasp with the right or left hand. After the injury, both increases and decreases of neural activity could be observed. In the ipsilesional PMd more neurons showed decreases of activity during grasp with either arm, whereas in the contralesional PMd more neurons showed increased activity, particularly during use of the paretic/right hand.

Our results demonstrate that M1 lesions rapidly induce robust changes in PMd neural activity of both hemispheres.

● THÈME 1 : Neurosciences des systèmes

7 - Sleep duration and quality in a model of concomitant traumatic brain and spinal cord injuries.

Morgane Regniez^{1,2}, Marina Martinez^{1,2,3}, Valérie Mongrain^{1,2}

¹Université de Montréal, ²Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, ³Groupe de recherche sur le système nerveux central

Traumatic brain and spinal cord injuries (TBI and SCI) can lead to long-term disability. Although the epidemiology, medical complications and prognosis of isolated TBI and SCI have been described, there are limited data on sleep for patients that suffer from concurrent TBI and SCI. Our hypothesis is that combined TBI and SCI will modify sleep architecture and electroencephalographic (EEG) activity in rats. We will also examine the relationship between potential sleep alterations and markers of glial activation.

The EEG is being recorded in rats submitted to TBI and SCI, SCI alone or sham surgeries before and after injuries at acute and chronic phases. The duration and quality of wakefulness and sleep will be compared between the groups at the different phases. Immunohistochemistry will be used to assess markers of microglia and astrogliosis in the brain and spinal cord.

We expect that TBI and SCI will significantly delay the recovery of pre-injury sleep architecture and significantly increase the glial response in comparison to TBI or SCI alone. This study will allow to validate a new animal model of concomitant TBI and SCI and will provide the first characterization of the sleep phenotype associated with psychomotor deficits induced by TBI and SCI.

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

8 - Identification de gènes impliqués dans les ataxies épisodiques par combinaison de séquençages génomique et transcriptomique.

Sébastien Audet^{1,2}, Annie Laplante², Camille Michaud², Vincent Ferraro³, Eric Bareke², Lahoud Touma³, Antoine Duquette^{2,3}, Martine Tetreault^{1,2}

¹Neurosciences, Université de Montréal, ²Centre de recherche du CHUM, ³Neurologie, CHUM
Introduction

Les ataxies épisodiques (AE), maladies mendéliennes autosomale dominante, sont caractérisés par des crises sporadiques de perte de coordination des mouvements volontaires. Vu la grande hétérogénéité clinique et génétique du désordre, huit formes ayant différentes présentations et gènes causatifs sont décrites à ce jour. Alors que la majorité des cas sont attribués aux mutations de KCNA1 ou CACNA1A, un nombre non-négligeable de patients demeurent sans diagnostics moléculaires dû aux limitations méthodologiques du séquençage d'exome/panel. À cet effet, l'intégration du RNA-seq aux données de séquençage du génome complet offre des informations fonctionnelles sur les gènes, permettant une interprétation plus globale des possibles candidats pathogéniques.

Méthodes

Pour ce projet pilote, les patients sont atteints d'AE sans diagnostic moléculaire et séparés en deux catégories soient avec ou sans variants de signification inconnue préalablement découvert. Dans les deux cas, le séquençage d'ADN (WGS) et d'ARN (RNA-seq) sont effectués sur des échantillons sanguins pour identifier des variants, de l'épissage alternatifs et/ou des expressions différentielles. Plusieurs algorithmes sont utilisés afin de trouver les meilleurs candidats, dont l'impact sur l'intégrité et l'abondance de l'ARNm sera évalué.

Résultats

Cette approche intégrative devrait permettre d'obtenir un taux de succès diagnostique supérieur au 20-50% habituellement observé.

Conclusion

La réussite de ce projet permettra d'offrir aux patients une meilleure prise en charge par le neurologue ainsi qu'une conclusion aux incertitudes accompagnant l'absence de diagnostic. Des résultats positifs encouragent également l'utilisation de la méthodologie sur un spectre plus large de maladies génétiques et pourrait éventuellement mener au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

9 - Genetic targeting of a distinct population of neurogenic precursors in the ventricular epithelium of the adult forebrain

Loïc Cochar¹, Sandra Joppé¹, Louis-Charles Levros¹, Laura Hamilton¹, Pierre Ameslon¹, Anne Aumont¹, Karl Fernandes¹

¹Université de Montréal – CRCHUM

The subventricular zone of the lateral ventricles is one of the main neurogenic niches in the adult brain, producing thousands of neurons every day. A population of quiescent neural stem cells (qNSCs) is located within the ventricular epithelium and thought to be a reservoir for the actively dividing NSCs (aNSCs) that produce neurons throughout life. Here, we genetically targeted cells in the ventricular epithelium to directly test this hypothesis. Fate-mapping of potential qNSCs using the adult brain electroporation approach (hGFAP promoter-driven) confirmed they produce neurons *in vivo*. However, these cells did not act as a reservoir for aNSCs: they failed to give rise to neurosphere-forming aNSCs even after months of fate-mapping *in vivo*, and did not contribute to niche repair/regeneration when aNSCs were experimentally depleted. Interestingly, overexpressing constitutively active EGFR was sufficient to recruit qNSCs in young adult mice into division and to increase their neurogenic contribution to the olfactory bulbs. Altogether, these results reveal that ventricle-contacting qNSCs are a lineage of potentially recruitable neurogenic precursors that is distinct from the actively dividing aNSC pool.

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

10 - Neurexines - Neuroligines : Quel Rôle Dans la Formation des Synapses Dopaminergiques ?

Charles Ducrot¹, Marie-josée Bourque², Aurélie Fallon³, Hidéto Takahashi³, Louis-Eric Trudeau¹

¹Department of Neurosciences, GRSNC, Faculty of Medicine, Université de Montréal, QC, Canada,

²Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, QC, Canada,

³Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, H3T 1J4; Division of Experimental Medicine, McGill University, Montréal, Québec, H3A 0G4, Canada

Les neurones dopaminergiques (DA) de la substance noire compacte (SNc) et de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) établissent une arborisation axonale comprenant des terminaisons synaptiques mais surtout une majorité de terminaisons non-synaptiques, tel que révélé par microscopie électronique. Notre objectif est d'identifier les protéines clés impliquées dans la formation des synapses DA. Notre hypothèse est que les neurones DA expriment faiblement certaines protéines trans-synaptiques pour pouvoir établir suffisamment de terminaisons synaptiques. Pour tester notre hypothèse, nous avons développé un système de culture primaire dans lequel les neurones DA issus d'animaux transgéniques sont préparés à partir de la SNc ou de l'ATV et co-cultivés avec des cellules du striatum. Considérant que la formation des synapses fait intervenir des protéines trans-synaptiques comme les neurexines (Nrxn) et neuroligines (NLGN), nous avons utilisé une stratégie de surexpression pour les Nrxn 1a^{SS4}, 2a^{SS4} et 3a^{SS4} et en avons mesuré les effets sur la formation des synapses DA. L'immunocytochimie et la microscopie confocale ont été utilisées pour examiner la colocalisation de marqueurs présynaptiques comme SYT1 avec les marqueurs postsynaptiques PSD95. Les résultats obtenus montrent que la surexpression de la neurexine 1a^{SS4} permet d'augmenter de 50% la proportion de synapses établies par les neurones DA. Dans un second temps, nous débutons une série d'expériences avec un protocole de formation de synapse artificielle où les neurones DA sont mis en co-culture avec des cellules HEK exprimant la NLGN 1^{A+B}, la NLGN 2^{A+B} ou la NLGN 3^{A+B} dans le but d'en mesurer les effets sur la connectivité des neurones DA.

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

11 - A novel RYR1 variant associated with fiber type disproportion identified using RNA-sequencing

Jennifer Hauteclocque^{1,2}, Erin O'Ferrall³, Jason Karamchandani³, Eric Bareke¹, Bernard Brais^{4,5}, Stefan Nicolau⁴, Martine Tétreault^{1,2}

¹CHUM Research Center, Montréal, QC, Canada, ²Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, ³Department of Pathology, McGill University Health Centre, Montreal Neurological Institute Hospital, Montreal, Quebec, H3A 2B4, Canada, ⁴Rare Neurological Diseases Group, Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, H3A 2B4, Canada, ⁵Human Genetics department, McGill University, Montreal, Quebec, H3A 1B1 Canada

Question:

What genetic factors can explain the symptoms expressed by a molecularly undiagnosable female patient with static proximal and distal myopathy since the age of two.

Methodology:

Our patient is a 41-year-old woman with a static myopathy. Symptoms include proximal and distal muscle weakness that manifested at the age of two. This patient has an affected son which led us to believe that the disease is dominant. RNA was extracted from muscle tissue and sequenced. Bioinformatic analysis will determine genetic variants, alternative splicing events and differential expression profiles for this patient compared to pathologically normal controls.

Results:

RNA-seq identified the novel heterozygous c.12068C>T non-synonymous mutation in Ryanodine Receptor 1 (RYR1) leading to the p.S4023L amino acid substitution in a large cytoplasmic topological domain. This gene is expressed almost exclusively in muscle and is highly conserved across even distant species. Furthermore, the same amino acid change observed nearby (p.S4112L) was reported to be pathogenic on LOVD. RNA-seq identified over a two-fold increase in expression of genes associated with slow type muscles (MYL2, MYLB, MYH7, MYH7B), as well as an increased expression of slow type troponins (TNNC1, TNNI1, TNNT1). Finally, RNA-seq also detected over a two-fold decrease in expression of fast type troponins (TNNC2, TNNI2, TNNT2) and of a fast type myosin (MYL1). We believe this patient has a muscle fiber type disproportion myopathy caused by that RYR1 c. 12068C>T variant.

Conclusion:

RNA-seq has been instrumental in the detection of the RYR1 variant as well as the patient's differential expression patterns.

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

12 - RÔLE DES MOLECULES D'ADHERENCE DANS LE DOMMAGE AUX OLIGOENDROCYTES HUMAIN EN SCLEROSE EN PLAQUES

Jamann H¹, Cui Q-L², Pernin F², Mamane V¹, Ouédraogo O¹, Daigneault A¹, Koning R¹, Bittner S³, Zipp F³, Antel J², Catherine Larochelle¹

¹CRCHUM/ Université de Montréal, ²Montreal Neurosciences Institute, ³Universitätsmedizin der Universität Mainz

Introduction : 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. Nous avons préalablement 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) ex vivo. Évaluation par FACS, immunofluorescence (IF) et qPCR de l'expression des CAMs par des OLs humains en culture primaire suite à l'exposition à diverses cytokines ou à une co-culture avec des lymphocytes Th2 ou Th17 in vitro. Mesure de la mort oligodendrocytaire par FACS et IF suite à une co-culture avec les cellules immunitaires in vitro.

Résultats : Les OLs humains expriment MCAM, ALCAM et ICAM-1. L'expression des CAMs, en particulier ICAM-1, est augmentée sur les OLs humains en condition inflammatoire in vitro et ex vivo et suite au contact avec les lymphocytes Th17 in vitro. La mort oligodendrocytaires et la destruction de leurs processus sont plus importantes chez les OLs en contact avec des Th17.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les CAMs exprimées par les OLs pourraient jouer un rôle dans l'interaction CD4-OLs. Des études de neutralisation/délétion des CAMs in vitro et in vivo sont prévues.

● THÈME 2 : Neurodéveloppement et neurosciences cellulaires

13 - L'architecture du sommeil de la souris est modifiée par l'administration de rhynchophylline, un inhibiteur du récepteur EphA4

Tanya Leduc^{1,2}, Maria Neus Ballester Roig^{2,3}, Valérie Mongrain^{2,3}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, ²Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal - CIUSSS-NIM, ³Département de neurosciences, Université de Montréal

La plasticité synaptique semble jouer un rôle dans la régulation du sommeil en partie via des molécules d'adhésion cellulaire (MACs). Le récepteur EphA4 est une MAC connu pour son rôle médiateur de la synapse glutamatergique. Les travaux antérieurs du laboratoire ont montré que l'absence d'EphA4 («knockout» [KO] du gène) chez la souris modifiait l'architecture de son sommeil. Puisqu'EphA4 est aussi impliqué dans le développement neuronal, nous avons voulu vérifier que les effets du KO étaient dus à son rôle dans la plasticité neuronale. Nous avons inhibé le récepteur chez la souris adulte à l'aide de rhynchophylline (RHY). Notre hypothèse était que RHY aurait des effets similaires au KO sur l'architecture du sommeil.

Nos résultats préliminaires montrent une diminution de la quantité de sommeil paradoxal en période de repos, un remplacement de l'éveil par du sommeil lent dans les 3h suivant l'administration de RHY en période d'activité, ainsi qu'une augmentation du nombre de courts épisodes individuels d'éveil et de sommeil lent dans les 4-5 heures suivant l'administration de RHY, autant en période de repos que d'activité.

RHY a reproduit certains des effets observés chez les KO et entraîné des effets additionnels. Ainsi, certains des effets pourraient être liés au rôle d'EphA4 dans la plasticité neuronale, mais d'autres pourraient dépendre d'une autre cible de RHY. Ces résultats sont les premiers d'un projet d'envergure qui inclut également l'étude de femelles et de souris KO pour mieux cerner l'implication d'EphA4 dans la régulation du sommeil.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

14 - Probiotic-mediated suppression of age-related neurodegeneration

Audrey Labarre^{1,2}, Ericka Guitard^{1,2}, Gilles Tossing^{1,2}, J Alex Parker^{1,2}

¹CRCHUM - Université de Montréal, ²Département de Neurosciences

Microbiota is known for its various effects on the human body with implications in chronic intestinal diseases, asthma and allergies. Emerging evidence is beginning to link the microbiome and dysbiosis to neurodegenerative disorders, including for Alzheimer's disease (AD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Huntington's disease (HD). However, little is known about the beneficial effects of bacteria in age-dependent neurodegeneration. We partnered with Lallemand Health Solutions to develop assays using *C. elegans* to screen probiotic strains for their effects on various health and aging phenotypes. We identified a bacterial strain able to reduce motility deficits and neurodegeneration phenotypes in our *C. elegans* models of ALS, AD and HD. 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 worm models. Our results implicate a novel mechanism responsible for this neuroprotection, involving mitochondrial β -oxidation. Moreover, we identified lipid dysequilibrium in our models of neurodegeneration. In summary, we provide new insight on impaired lipid metabolism in neurodegenerative disorders and how dietary intervention can restore lipid homeostasis and energy balance through mitochondrial β -oxidation, leading to neuroprotective effects. An update of our findings will be presented.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

15 - Motor impairment in mice with a gain-of-function mutation in retinoic acid receptor beta

Nicolas Lemmetti^{1,2}, Christina Nassif², Jacques L. Michaud^{1,2}

¹Université de Montréal, ²Centre de Recherche CHU Sainte-Justine

We previously described several patients with a severe and progressive form of early-onset dystonia who carried de novo mutations in the retinoic acid receptor beta gene (RARB). RARB is a transcription factor that is activated upon binding to retinoic acid (AR), which signaling is required for proper development of the brain. Transfection studies indicate that these de novo mutations increase RARB transcriptional activity, suggesting that they confer a gain-of-function (GDF) propriety to the protein. Dystonia is typically explained by some dysfunction of the striatum, a region where RARB is predominantly expressed. Interestingly, loss of *Rarb* function in mice leads to a reduction of striatonigral neurons and motor abnormalities, suggesting a disruption in early development of striatal circuits. We hypothesized that the motor impairment of patients with RARB GDF mutations is caused by increased RARB signaling in the striatum, possibly disrupting homeostatic control of the same pathways as those affected by decreased *Rarb* signaling. Using CRISPR-Cas9 technology, we generated mice carrying the mutation p.R394C, which is homologous to the GDF mutation p.R387C found in several patients. These *Rarb*^{R394C/+} mice show locomotor impairments reminiscent of that of other mouse models of dystonia, along with a decreased striatopallidal neuronal population. Our data suggest that GDF mutations in RARB induce dystonia by disrupting striatal dopaminergic signaling necessary for functional equilibrium. This work might also shed light on common neurodegenerative disorders of the basal ganglia including Huntington's and Parkinson's disease, in which AR and RARB signaling appear to be compromised.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

16 - Étude des altérations de la jonction neuromusculaire au cours du vieillissement humain

Sandrine Marchand^{1,2}, Joanne Vallée^{1,2}, Charlotte Pion^{3,4}, Justine Lai³, José A. Morais⁵, Marc Bélanger³, Mylène Aubertin-Leheudre^{3,4}, Richard Robitaille^{1,2,3}

¹Département de neurosciences, Université de Montréal, ²GRSNC, Université du Montréal, ³GRAPA, Université du Québec à Montréal, ⁴Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, ⁵Division of Geriatrics Medicine, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital

Le vieillissement contribue à une perte de la masse et de la fonction musculaire entraînant une mauvaise qualité de vie. Des études effectuées chez le rongeur ont démontré qu'un des facteurs clés contribuant à ces changements est l'altération de la jonction neuromusculaire (JNM). La JNM est une synapse tripartite composée de la terminaison présynaptique du motoneurone, de la fibre postsynaptique et des cellules de Schwann pérисynaptiques (CSPs), des cellules gliales essentielles au fonctionnement de la JNM. Toutefois, la JNM humaine demeure largement sous-étudiée. Nous avons développé une approche utilisant l'électrostimulation cutanée afin d'optimiser la présence de JNMs au niveau d'une biopsie musculaire du Vastus lateralis (BeeNMJ). Du tissu neuromusculaire a été obtenu d'une cohorte de 9 jeunes (18-30 ans) et 16 adultes âgés (plus de 55ans) pour étudier les altérations des JNMs au cours du vieillissement. Des mesures physiologiques ont été obtenues avant la prise de biopsie pour chaque participant (force et fatigue musculaire, etc.). Un marquage immunohistochimique a été effectué pour visualiser la terminaison présynaptique (NF-M/SV2), les récepteurs postsynaptiques (α-Btx), les CSPs (s100b) et le type de fibre musculaire (MHC I). Les marquages ont été imagés avec un microscope confocal. L'analyse comparative de la JNM au cours du vieillissement révèle une augmentation significative de la proportion de JNM partiellement dénervée et une diminution de la couverture gliale chez les individus âgés. Nos résultats devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents du vieillissement neuromusculaire et de développer de meilleures approches thérapeutiques pour limiter l'affaiblissement musculaire au cours du vieillissement.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

17 - Mécanismes impliqués dans la sécrétion de la protéine Tau dans la maladie d'Alzheimer

Camille Pernègre^{1,2}, Julie Pilliod², Nicole Leclerc^{1,2}

¹Université de Montréal, ²CRCHUM/ Université de Montréal

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation somato-dendritique de la protéine Tau sous forme d'agrégats insolubles. Lors de la progression de la maladie, l'accumulation intracellulaire de Tau est corrélée avec son accumulation extracellulaire dans le liquide cérébro-spinal. Cette accumulation est utilisée comme biomarqueur par les cliniciens. La Tau extracellulaire est toxique et serait responsable de la propagation de la pathologie dans le cerveau. De nombreux travaux dont ceux de notre laboratoire indiquent que le neurone sécrète de façon active Tau. On observe une augmentation des endosomes dans les neurones de patients Alzheimer et nos résultats récents indiquent que Tau est sécrétée par les endosomes. Les chaperones DNJA5 et Hsc70 sont impliquées dans la sécrétion de Tau mais le type de vésicules impliquées est encore inconnu.

Dans mon projet, nous déterminerons si DNJA5 et Hsc70 sont impliquées dans la sécrétion de Tau via les endosomes ainsi que les types d'endosomes responsables dans la sécrétion de tau.

Nous utiliserons des cellules neuroblastomes N2A et cultures primaires de neurones (rat). L'expression de protéines nécessaires au trafic des protéines au niveau des endosomes sera supprimée grâce à des ARN interférents afin de déterminer leur rôle dans la sécrétion de Tau.

Nos résultats permettront de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la sécrétion de Tau et ainsi pourront aider à améliorer les stratégies thérapeutiques mises en place dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

18 - Utilisation de la souris NOD/LtSz-scid IL-2Ryc(null) pour le développement d'un modèle murin humanisé de sclérose en plaques.

Rose-Marie Rébillard¹, Lyne Bourbonnière¹, Kathie Béland², Elie Haddad², Alexandre Prat¹
¹CRCHUM/ Université de Montréal, ²CHU Ste-Justine

La greffe de cellules immunitaires humaines chez la souris NOD/LtSz-scid IL-2Ryc(null) (NSG) a permis de développer de nombreux modèles humanisés de maladies impliquant le système immunitaire. Notre hypothèse est qu'il est possible de développer un modèle innovateur de souris humanisées de sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante d'origine auto-immune en utilisant la souris NSG.

Des cellules mononucléées du sang périphérique (Peripheral blood mononuclear cells; PBMC) de patients atteints de SEP et de sujets sains ont été injectées par voie intrapéritonéale à des souris NSG afin d'induire une reconstitution immune chez ces souris. Les souris ont été sacrifiées 25 jours et 32 jours suivant l'injection de PBMC et une caractérisation immunopathologique par cytométrie en flux a été faite.

Une reconstitution immune a été observée chez toutes nos souris. Entre $1,02 \times 10^4$ et $1,18 \times 10^6$ cellules immunitaires, majoritairement humaines, ont été isolées du système nerveux central. L'analyse de ces cellules ne montre pas un immunophénotype distinct entre les deux groupes de donneurs. Cependant, on observe une différence significative dans le profil d'expression de GM-CSF et d'IFN γ des lymphocytes T ayant infiltrés le SNC lorsque comparés à ceux provenant la rate.

L'injection intrapéritonéale de PBMC chez la souris NSG ne génère pas un modèle de souris humanisée de SEP. Cependant dans notre modèle les cellules immunitaires humaines acquièrent un immunophénotype qui est déterminé par le tissu qu'elles infiltreront, le SNC, confirmant ainsi l'important potentiel de la souris NSG dans le développement de modèle humanisé de maladie neurologique impliquant le système immunitaire.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

19 - The intranasal MPTP administration in rats: an animal model to study nociceptive alterations in the early stages of Parkinson's disease

Katiane Roversi^{1,3}, Raquel Tonello², Sebastien Talbot¹, Rui D Prediger³

¹Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada., ²Department of Anesthesiology, University of Cincinnati, United States of America, ³Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

Pain is a non-motor symptom present in a large proportion of Parkinson's disease (PD) patients and has a significant negative impact on their quality of life. About 40% of PD patients experience pain in the early stages of PD.

Objective: to evaluate the nociceptive alterations followed the intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), a model of the early stages of Parkinson's disease.

Methodology: Male wistar rats received a single i.n. infusion of MPTP (1 mg/nostril) or saline and were evaluated in von Frey, hot plate, acetone, intraplantar capsaicin test and also pole, rota rod and open field test. Western blot was performed to measure tyrosine hydroxylase (TH) in spinal cord and dorsal root ganglion (DRG).

Results: MPTP induces mechanical and hot hyperalgesia at 14 and 21 days after i.n. infusion, and increases the nociceptive responses followed the intraplantar capsaicin 14 days later. The MPTP administration does not modify the nociceptive responses followed the plantar acetone test. In relation to motor evaluations, the MPTP does not induce any changes. Also, MPTP decreases TH in the DRG and does not modify in the spinal cord.

Conclusions: This study demonstrates that the MPTP intranasal model may be a useful tool to study the nociceptive alterations in early PD, and that dopaminergic alterations in DRG might contribute to the pain behavior.

● THÈME 3 : Maladies neurodégénératives

20 - Modulation opposée de la JNM par la signalisation muscarinique selon le stade clinique de la SLA

Elsa Tremblay^{1,2}, Danielle Arbour^{1,2}, Emine Mechichi^{1,2}, Richard Robitaille^{1,2}

¹Université de Montréal, ²Département de Neurosciences

Introduction. La dénervation de la jonction neuromusculaire (JNM) est un événement précoce dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les cellules gliales à la JNM, soit les cellules de Schwann pérисynaptiques (CSPs), présentent une détection de l'activité synaptique aberrante dans la SLA. En effet, elles présentent une signalisation muscarinique augmentée (Arbour et al., 2015). Cette détection anormale des CSPs pourrait nuire à la réparation de la JNM durant la maladie.

Hypothèse: Le blocage sélectif des récepteurs muscariniques pourrait améliorer l'innervation de la JNM et la fonction neuromusculaire dans un modèle murin de la SLA.

Méthode: L'administration chronique d'un antagoniste muscarinique a été effectuée à partir de la période présymptomatique ou symptomatique jusqu'à la phase terminale. Les tests de comportement moteurs ont été mesurés chaque semaine. La fonction neuromusculaire et une analyse morpho-fonctionnelle ont été réalisées sur les muscle EDL et *Soleus* (SOL).

Résultats: Dans les souris traitées après le début des symptômes de la maladie, une meilleure innervation complète des JNMs a été observée ainsi qu'une meilleure force contractile par stimulation du nerf dans le muscle EDL. Cependant, le traitement débuté avant le début des symptômes, a eu un effet plutôt délétère sur le statut d'innervation et la fonction neuromusculaire.

Discussion: L'effet différentiel de notre traitement chronique indique que la signalisation muscarinique pourrait initialement jouer un rôle bénéfique et compensatoire qui devient progressivement pathologique pour la JNM. L'analyse détaillée de la protéomique des muscles soumis ou non au traitement sera réalisée sous peu afin de préciser les mécanismes d'action spécifiques de notre cible thérapeutique.

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

21 - mTOR inhibition restricted to a postnatal sensitive period rescues the deficits in GABAergic PV cell connectivity and social behavior caused by loss of Tsc1

Mayukh Choudhury ^{1,2,5}, Clara A. Amegandjin ^{1,2,5}, Vidya Jadhav ^{1,2}, Josianne Nunes Carrico ^{1,2}, Ariane Quintal ¹, Martin Berryer ^{1,2}, Marina Snapyan ^{3,4}, Bidisha Chattopadhyaya ², Armen Saghatelian ^{3,4}, Graziella Di Cristo ^{1,2}

¹1 Neuroscience Department, Université de Montréal, ²CHU Ste.Justine Research Center, ³3 CERVO Brain Research Institute, ⁴4 Université de Laval, ⁵& these authors contributed equally to the study

Properly functional cortical circuits depend on the correct development of inhibitory interneurons. In particular, the axonal arborisation and synapse density of parvalbumin (PV)-positive GABAergic interneurons undergo striking changes in the young brain. The mechanisms controlling PV cell connectivity are not well understood. The Mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) pathway, which is regulated by Tuberous Sclerosis (TSC) 1 and 2 proteins, has been implicated in controlling several aspects of neuronal development. How and whether mTORC1 signaling affects PV cell development is unknown. Here, we showed that Tsc1 knockout (KO) in single PV interneurons in cortical organotypic cultures caused a premature increase in terminal axonal branching and bouton density formed by mutant PV cells, followed by a striking loss of perisomatic innervation after the 4th postnatal week. To investigate the role of mTORC1 in PV cells in vivo, we bred Tsc1^{lox} with Nkx2.1-Cre and PV-Cre mice to knockout Tsc1 before and after birth, respectively. Both conditional KO mice showed mTORC1 hyperactivation in PV cells. PV cell perisomatic innervations were increased at P18, but decreased at P45 in Nkx2.1-Cre;Tsc1^{lox/lox} mice compared to controls. Further, both conditional KO mice showed alterations in social behavior. Finally, treatment with the mTOR inhibitor Rapamycin restricted to the third postnatal week was sufficient to rescue deficits in PV cell innervation in organotypic cultures and social behavior in vivo in conditional heterozygous but not homozygous mice. All together, these results suggest that mTORC1 signaling regulates both the developmental time course and the maintenance of PV cell innervations.

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

22 - Caractérisation des projections glutamatergiques du raphé à l'hippocampe.

Justine Fortin-Houde^{1,2}, Guillaume Ducharme², Bénédicte Amilhon^{1,2}

¹Université de Montréal, ²CHU Sainte-Justine

Notre étude vise à comprendre le rôle d'une population de neurones glutamatergiques du raphé, caractérisés par l'expression du transporteur vésiculaire du glutamate de type 3 (VGLUT3), dans la modulation de l'hippocampe (HP). L'objectif principal de l'étude est de fournir une première caractérisation exhaustive au niveau anatomique, électrophysiologique et comportemental dans un modèle murin. L'utilisation de souris VGLUT3-Cre et de vecteurs viraux Cre-dépendants (virus adéno-associés ou AAV) nous permet de cibler spécifiquement la population d'intérêt. Nous avons tout d'abord réalisé la cartographie des projections glutamatergiques entre le raphé et l'HP. En utilisant la technique d'immunofluorescence nous avons déterminé 1) qu'il existe une voie de projection glutamatergique directe raphé-HP et 2) que les neurones glutamatergiques du raphé contactent aussi d'autres structures importantes dans la genèse de l'activité électrophysiologique dans l'HP (cortex entorhinal et septum médian). Ensuite, nous étudions le rôle de ces neurones glutamatergiques du raphé dans la modulation de l'activité électrophysiologique dans l'HP. Pour cela, nous combinons des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* dans l'HP avec l'activation optogénétique des neurones glutamatergiques du raphé grâce à l'opsine ChETA. Nous pouvons ainsi quantifier l'impact de l'activation des neurones glutamatergiques du raphé sur l'activité unitaire et la modulation des rythmes dans l'HP. Dans le futur, nous explorerons le rôle de cette voie de projection glutamatergique raphé-HP dans la modulation des fonctions cognitives associées à l'HP. Notre étude permettra de mieux comprendre un circuit neuronal potentiellement impliqué dans la mémoire.

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

23 - Regulation of Hippocampal Memory by Somatostatin Interneuron Synaptic Plasticity

Eve Honoré¹, Isabel Laplante¹, Jean-Claude Lacaille.¹

¹Faculté de Médecine Département de Neurosciences et Groupe de Recherche sur le Systeme Nerveux Central (GRSNC), Université de Montréal, Montréal QC H3C 3J7, Canada.

Hippocampal dependent learning and memory originate from long term synaptic changes in hippocampal networks. This synaptic plasticity has mainly been studied in excitatory neurons. Inhibitory interneurons also show synaptic plasticity in the hippocampus, but the role of this plasticity in learning and memory remains largely unknown. Among the different types of interneurons populating hippocampal CA1 region, a subset of cells expressing somatostatin (Som-INs) show an mGluR1 and mTORC1 dependent long-term potentiation (LTP) at their excitatory input synapses, that is elicited by learning. In this work, we address two questions. First: Using optogenetic silencing of Som-INs during memory acquisition, we establish that Som-INs are necessary for spatial episodic, and contextual long-term memories. Second: we determine if the optogenetic induction of mGluR1 dependent LTP, at the excitatory synapses onto Som-INs, before the memory acquisition is sufficient to modify hippocampal network activity, and memory formation. To test this, we expressed channelrhodopsin in CA1 pyramidal cells of adult male mice, by injecting CaMKIIa driven AAV. Then, we induced optogenetically LTP at the excitatory input onto Som-INs in CA1, before an episodic spatial memory task, and a contextual memory task. Surprisingly, Som-INs LTP appears to modulate differently the two types of long-term memory. These results indicate that somatostatin interneuron LTP is sufficient to modify hippocampal memory.

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

24 - The role of mTORC1-mediated synaptic plasticity in somatostatin interneurons in spatial learning using virtual reality in head-fixed mice.

François-Xavier Michon¹, Isabel Laplante¹, Anthony Bosson¹, Jean-Claude Lacaille¹

¹Université de Montréal – GRSNC

Long-term synaptic plasticity of principal cells is thought to be an essential substrate for hippocampal learning and memory. However, the contribution of inhibitory interneuron synaptic plasticity in memory consolidation remains poorly understood. Previous work in our laboratory showed that, in somatostatin interneurons (SOM-INs), bidirectional modulation of mTORC1 activity, a crucial translational control mechanism in long-term synaptic plasticity, causes parallel changes in learning-induced long-term potentiation (LTP) in these cells and hippocampus-dependent long-term memory. These results suggest that SOM-IN plasticity regulate hippocampal CA1 networks and memory.

To examine the changes in SOM-IN activity (global and synaptic), and their behavioral correlates, induced by learning, we will use in vivo two-photon calcium imaging from SOM-INs in head-fixed mice during a virtual-reality spatial memory task. In addition, we will use cell-specific conditional knockout of Raptor (SOM-Raptor-KO) in mice to modulate mTORC1 activity in SOM-INs. Preliminary results show that wild type mice are able to learn a rewarded spatial navigational task in our virtual reality set up. We are currently testing SOM-Raptor-KO mice to examine for any spatial learning deficits in this task.

The results of these studies should improve our understanding of the role of synaptic plasticity in SOM-INs during the acquisition and consolidation of spatial memories in behaving mice.

● THÈME 4 : Neurophysiologie et plasticité synaptique

25 - Increased expression and function of the adaptor protein DISC1 restores mitochondrial axonal transport and promotes RGC survival in glaucoma: a live imaging study

Heberto Quintero¹, Nicolas Belforte¹, Adriana Di Polo¹

¹Department of Neuroscience, University of Montreal Hospital Research Center (CR-CHUM)

Loss of vision in glaucoma is caused by death of retinal ganglion cells (RGCs). Disruption of anterograde axonal transport, is one of the earliest pathological features of glaucoma. Adequate distribution of mitochondria in all RGC compartments is crucial for energy balance and synaptic function. Here, we tested the hypothesis that early deficits in mitochondrial trafficking promotes RGC loss. Two-photon microscopy was used to image mitochondrial transport inside RGC in live Thy1-mitoCFP mice. Kymograph analysis of mitochondrial in vivo movement along RGC axons revealed that anterograde transport was reduced by 50% soon after glaucoma induction relative to sham-injected controls (Student's t-test, $p < 0.001$). To identify molecular mechanisms underlying transport deficits, we examined the expression of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1), a mitochondrial trafficking adaptor protein implicated in anterograde transport. We found that DISC1 is abundantly expressed in non-injured RGCs, but its expression decreases dramatically in glaucoma. Intravitreal administration of a targeted siRNA against DISC1 further reduced mitochondrial transport and exacerbated RGC death (14% versus control siRNA, ANOVA, $p < 0.05$). In contrast, AAV-mediated DISC1 overexpression restored mitochondrial mobility and promoted RGC survival (30% recovery versus control AAV, ANOVA $p < 0.001$), suggesting a key role of mitochondrial trafficking on RGC function and viability. Our data support two main conclusions: i) ocular hypertension triggers early mitochondrial transport deficits and loss of adaptor protein function, notably DISC1, and ii) DISC1 overexpression restores mitochondrial mobility and promotes RGC survival. Collectively, these findings suggest that strategies that enhance mitochondrial trafficking are beneficial to rescue RGC function and viability in glaucoma.

● THÈME 5 : Neuroinflammation

26 - Stress-induced ULBP4 on human neurons and astrocytes: impact on immune cell recognition in the context of multiple sclerosis

Carmena Moratalla A¹, Lemaitre F¹, Farzam-kia N¹, Haddad E², Duquette P¹, Prat A¹, Laroche C¹, Arbour N¹

¹CRCHUM/ Université de Montréal, ²CHU Sainte-Justine

Extensive evidence points to pathogenic roles for immune mediators in the pathobiology of multiple sclerosis (MS). Our group has identified NKG2D as a relevant player in MS. We previously showed that oligodendrocytes in MS brains express ligands of NKG2D (NKG2DL) and that these cells are killed in vitro via NKG2D-mediated mechanisms. Our goal is to uncover the contribution of NKG2D to the injury observed in the brain of MS patients. We use established protocols to isolate and culture primary human astrocytes and neurons from human fetal material. Moreover, we have access to blood, cerebrospinal fluid and postmortem brain samples from MS patients and controls. Using multiple techniques including flow cytometry, immunofluorescence and western blot, we found that human astrocytes and neurons express one NKG2DL named ULBP4. We discovered that ULBP4 expression is differently altered by various cellular stress involved in MS pathology in these cells. Whereas inflammation, oxidative stress or endoplasmic reticulum (ER) stress increase ULBP4 expression by astrocytes, only oxidative stress has such impact on neurons. Notably, ULBP4 is present in postmortem MS brains. Moreover, a shed form of ULBP4 is detected in the CSF of MS patients but not controls. Addition of soluble ULBP4 to human CD8 T cells increases their production of IFN γ and GM-CSF, two key pathogenic cytokines in MS. We are currently investigating the functional impact of ULBP4 expression by CNS cells and whether they become susceptible to NKG2D-mediated killing. Overall, our results support the involvement of NKG2D and its ligand ULBP4 in MS pathobiology.

● THÈME 5 : Neuroinflammation

27 - Vagal nociceptor neurons sense Th2 cytokines

Crosson T¹, Roversi K¹, Wang JC¹, Ahmadi M¹, Balood M^{1,2}, Talbot S¹

¹Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine. Université de Montréal, Montréal, Canada, ²Axe Neurosciences, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, QC, Québec, Canada

Modalities detected by nociceptors are broader than pressure and temperature and include signals as various as cytokines and pathogens to immunoglobulins and even microRNAs. In different models of type 2 (Th2) immunity responses, dorsal or vagal sensory neurons induce either itch or pain hypersensitivity, and several studies describe a bidirectional communication with immune cells. Previous work by Talbot et al showed that nociceptors amplify pathological immune responses in allergic airway inflammation. Here, we used live calcium microscopy of cultured Nodose Ganglia neurons to measure the ability of vagal nociceptors to sense TH2 cytokines. We found that IL4, IL5, IL13, IL33 and TSLP triggered calcium influxes in TRPV1+ peptidergic nociceptors. Interestingly, the response to IL33 was increased in nociceptors from a mouse model of allergic airway inflammation. Those results support a context-dependent neuro-immune interplay and suggest a heightened importance of pain neurons in driving allergic inflammation.

● THÈME 5 : Neuroinflammation

28 - Parkinson's disease related protein PINK1 regulates the secretion of proinflammatory cytokines required for Th17 cell polarization

Camberly Hernandez^{1,3}, Ahmed Fahmy¹, Tyler Cannon², Annie Laplante^{1,3}, Camille Michaud¹, Martine Tetreault³, Louis-Eric Trudeau¹, Samantha Gruenheid², Michel Desjardins⁴, Diana Matheoud^{1,3}

¹Université de Montréal, ²McGill University, ³CRCHUM/ Université de Montréal, ⁴Université de Montréal

Neuroinflammatory changes in Parkinson's disease (PD) are reflected by the elevated levels of pro-inflammatory cytokines in the brain, serum and cerebrospinal fluid of PD patients. PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) and Parkin (PD. associated genes) have been shown to regulate inflammatory cytokine production. However, the cells responsible for the production of these cytokines are still unknown, as well as their exact cytokinic profile. Important producers of pro-inflammatory cytokines are antigen presenting cells (APC). APC are major cytokine providers for T cell differentiation. Therefore, cytokine dysregulation may have a major impact on T cell polarization. We hypothesize that PINK1 regulates pro-inflammatory cytokine production from APC and T cell differentiation through regulation of Mitochondrial Antigen Presentation (MitAP), a process controlled by PINK1. We show that in the absence of PINK1, activated APC over-produce a certain set of pro-inflammatory cytokines involved in autoimmune processes (such as IL-6, IL-23 and IL-1b required for Th17 polarization), compared to WT APC. Moreover, in the absence of genes regulating the MitAP pathway, we found that the level of pro-inflammatory cytokine production was significantly reduced, indicating that this pathway orchestrates the production of "pro-Th17 cells" cytokines. In vivo, we show that the absence of PINK1 impacts the polarization of T cells after infection of mice with a Gram-negative bacteria. Indeed, we observed a higher frequency of Th17 cells in *C. rodentium* infected mice, strongly suggesting that the absence of PINK1 skewed the polarization of T cells towards Th17 cells because PINK1 deficient APC over-produced cytokines involved in Th17 differentiation.

● THÈME 5 : Neuroinflammation

29 - The cytokine IL-27 shapes the properties of human astrocytes and impacts on their interactions with human T lymphocytes in the context of multiple sclerosis.

Florent Lemaitre³, Ana Carmena³, Negar Farzam-kia³, Yves Carpentier Solario³, Eli Haddad¹, J. Marc Girard², Pierre Duquette², Alexandre Prat², Catherine Larochelle², Nathalie Arbour³

¹Department of Pediatrics, Université de Montréal, CHU-Ste-Justine, Montreal, ²Clinique de sclerose en plaque du CRCHUM, Département des neurosciences Université de Montréal, ³Département des neurosciences Université de Montréal, CRCHUM, Montréal

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS). The cytokine interleukin-27 (IL-27) and its receptor (IL-27R) are up-regulated by astrocytes in the brain of MS patients. IL-27 triggers both pro and anti-inflammatory responses but its role in MS is unresolved. We posit that local CNS IL-27 production alters the properties of astrocytes in MS brains. Upon crossing the blood vasculature, infiltrating T cells encounter astrocyte processes. We investigated the impact of IL-27-exposed human astrocytes on CD4 and CD8 T cells from MS patients and healthy control (HC). Using live imaging microscopy, we observed that CD8 T cells from MS patients present a lower coefficient of arrest, indicating lower contact stability, in contact with IL-27- treated astrocytes compared to HC. We investigated how IL-27 modulates astrocytes. We observed enhanced expression of PDL-1 and IDO-1, which dampen T cell activation, as well as elevated ICAM1 levels, involved in T cell infiltration and immunological synapse. Moreover, IL-27 triggers chemokines secretion involved in immune cell recruitment: CXCL9, 10 and 11. Using co-culture assay, we showed that IL-27-treated astrocytes increase the proportion of T cells exhibiting Fas and PD1, known to respectively trigger apoptosis and inhibitory signal in T cells, and modify chemokine receptor level such CXCR3. Our results show that IL-27 alters functions of human astrocytes and shapes multiple properties of infiltrating T cells. Moreover, T cells from MS patient show different responses in contact with IL-27 treated astrocytes compared to T cell from HC.

● THÈME 5 : Neuroinflammation

30 - The role of MCAM in Treg migration to the inflamed central nervous system.

Jennifer Sebali^{1,2}, Stephanie Zandee¹, Carla Rodriguez Mogeda¹, Lucie Pepino¹, Lyne Bourbonniere¹, Alexandre Prat^{1,2,3}

¹Neuroimmunology, CRCHUM, ²Department of Neurosciences, UdeM, ³Multiple Sclerosis clinic, division of Neurology, CHUM

In multiple sclerosis (MS), immune cells upregulate adhesion molecules (CAMs) in order to cross the blood brain barrier (BBB), enter the central nervous system (CNS) and mediate damage to myelin. Regulatory T cells (Treg), a subpopulation of T lymphocytes, play an important role in suppressing inflammation. However, Treg's function in the CNS remains largely unknown. Melanoma cell adhesion molecule, MCAM, has proven to be a key CAM involved in the migration of pathogenic lymphocytes across the BBB. The goal is to determine whether MCAM facilitate Treg's migration and function in the inflamed CNS.

Treg were isolated from the peripheral blood and the cerebrospinal fluid (CSF) of healthy donors (HC) and MS patients. Using flow cytometry, Treg functional markers (CTLA-4, CCR6, CCR5) and cytokine secretion (IL-17a, IL-10, GM-CSF, IFN γ , TNF α , Granzyme B, TGF- β) were studied on MCAM⁺ versus MCAM⁻ Treg. The presence of MCAM⁺Treg in the CNS was confirmed by a 4 color immunohistofluorescence staining (CD4, CD25, Foxp3, MCAM) on tissue derived from experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) affected mice (animal model of MS).

MCAM is upregulated on Treg during different disease phases of MS patients compared to HC. We detected higher levels of MCAM⁺ Treg cells in the CSF versus the peripheral blood, further underlining Treg's migratory potential. Moreover, MCAM⁺ Treg were producing more anti-inflammatory cytokines than their MCAM⁻ counterparts.

Our results demonstrate that MCAM is involved in the migration of Treg to the CNS. These MCAM⁺Treg seem to maintain anti-inflammatory properties important for dampening inflammation and resolution of symptoms.

● THÈME 5 : Neuroinflammation

31 - Nociceptor neurons control pollution-exacerbating allergic airway inflammation

Jo-Chiao Wang¹, Theo Crosson¹, Maryam Ahmadi¹, Mohammad Balood¹, Katiane Roversi¹, Sebastien Talbot¹

¹Université de Montréal

Research question(s)

Vagal nociceptor neurons drive a feed-forward inflammatory loop with lung immune cells, and silencing these neurons reverses allergic airway inflammation (AAI). We now ask whether aryl hydrocarbon receptor expressed by vagal nociceptor sense fine particulate matter (FPM) present in air pollution, which, in turn, lead to asthma exacerbation observed in this context.

Methodology

8-week-old male and female littermate control or sensory neuron-depleted mice were sensitized (i.p.; day 0 and 7) to ovalbumin and aluminum hydroxide and challenged (i.n.; days 14-17) by ovalbumin with or without FPM. Lung and bronchoalveolar lavage fluid were immunophenotyped by flow cytometry. In addition, alveolar macrophages were FACS-isolated and treated with FPM, and changes to transcriptome analyzed by qPCR.

Results

Mice co-exposed to FPM and OVA show an aberrant lung inflammatory-cell profile characterized by a mixed infiltration of neutrophil and eosinophil, an effect absent in sensory neuron depleted mice. Artemin was overexpressed in whole lung tissue and isolated alveolar macrophage after treatment of FPM.

Conclusion and perspective

Our mouse model of combined FPM and allergen exposure recapitulated the pollution-exacerbated asthma disease pathophysiology and help uncovered, a yet unexpected, role for lung-innervating neurons. Targeting neurons interplay with immune cells may help propel our current understanding of asthmatic exacerbation and highlight novel therapeutic concept.

● THÈME 6 : Neuropharmacologie

32 - Consommation Intermittente Versus Continue de Nicotine: Effets Chez le Rat.

Eric Borduas^{1,4}, Florence Allain^{2,4}, Hajer Algallal^{2,4}, Anne-Noel Samaha^{2,3,4}

¹Département de neuroscience, ²Département de pharmacologie et physiologie, ³Groupe de recherche sur le système nerveux central, ⁴Faculté de Médecine, Université de Montréal

Les fumeurs consomment des cigarettes de façon intermittente, inhalant d'une cigarette par intermittence, et consommant aussi des cigarettes par intermittence durant la journée. Toutefois, les modèles animaux utilisés pour étudier les effets de la nicotine impliquent un accès continu à la nicotine durant chaque session d'auto-administration. L'objectif ici était de mettre sur pied un modèle le plus complet possible de la consommation intermittente qui se rapproche davantage à la consommation humaine de nicotine.

Des rats mâles ou femelles ont eu un accès intermittent (IntA; 12 min d'accès à la nicotine par heure) versus continu (Long Access, ou LgA) durant 14 sessions (7h/session) d'auto-administration, en fonction de deux doses (0.015 et 0.03 mg/kg/infusion). Nous avons comparé leur consommation de nicotine et leur motivation à consommer. Après ~15-38 jours d'abstinence, nous avons mesuré la rechute à la consommation induite par une réexposition des stimuli distincts associés à la nicotine, puis à la nicotine elle-même (0.075, 0.15, 0.03 mg/kg/ml) ou du salin.

Les rats mâles à l'accès intermittent consomment moins de nicotine que ceux en accès continu. Toutefois, les deux groupes démontrent des niveaux similaires de motivation à obtenir de la nicotine et à rechuter après abstinence. Chez les femelles l'expérience est présentement, en cours.

Une consommation élevée n'est pas nécessaire pour évoquer des comportements caractéristiques d'une addiction à la nicotine, et une consommation intermittente est suffisante pour évoquer ces comportements. Ces résultats peuvent donc servir à raffiner les modèles animaux d'addiction à la nicotine.

● THÈME 6 : Neuropharmacologie

33 - The effects of continuous, low dose amphetamine treatment on behavioural features of cocaine addiction in female rats

Ndeye Aissatou NDIAYE¹, Florence Allain², Anne-Noël Samaha^{2,3}

¹département neurosciences, ²Département de pharmacologie et physiologie Université de Montréal,

³Groupe de recherche sur le système nerveux central

In both rats and human cocaine users, low-dose amphetamine acts as an agonist substitution therapy to reduce cocaine taking and seeking. However, to this day, there are no published studies on this issue in female rats. Even though in humans, cocaine addiction afflicts both women and men, and women are more vulnerable to addiction-relevant effects of cocaine. Here, we assessed in female rats the effects of continuous, low-dose amphetamine treatment on behavioural features of cocaine addiction.

Female rats first received 14 cocaine self-administration sessions during which we measured drug intake. We then established baseline levels of responding for cocaine under a progressive ratio schedule. Next, two-thirds of the rats received continuous d-amphetamine treatment (5 or 2.5 mg/kg/day). The remaining third d-amphetamine-free serves as control group. All rats self-administered cocaine during 14 more sessions. Finally, we re-assessed the motivation to take cocaine and cocaine-induced relapse behaviour and compared cocaine-taking and -seeking behaviours before and after d-amphetamine treatment.

AMPH did not significantly change ongoing cocaine intake. However, rats previously treated with AMPH later tended to show decreased responding for cocaine under a progressive ratio schedule, suggesting reduced incentive motivation for cocaine. When rats were allowed to respond for cocaine under extinction conditions, those previously treated with the higher AMPH dose also tended to seek cocaine less.

These findings generally agree with AMPH effects observed in male animals. To our knowledge, these results provide the first account of the effects of continuous, low-dose d-amphetamine treatment on addiction-relevant behavioural features in female animals.

● THÈME 6 : Neuropharmacologie

34 - Does ketamine modify the neuronal network of the rodent visual cortex?

Ouelhazi A¹, Lussiez R¹, Molotchnikoff S¹

¹Université de Montréal

Studies have shown that the brain reorganizes itself in response to changing stimulation and this capability continues into adulthood. The mechanisms of brain reorganization in response to varying experiences are still largely unknown.

Our goal was to investigate the physiological mechanisms governing plasticity in the adult primary visual cortex, V1. We stimulated cells in V1 of anesthetized mice with eight drifting gratings. Electrophysiological recordings were made of single neuronal activity in control condition, after adaptation, and following local application of ketamine.

The results show that after adaptation, V1 cells change their preferred orientation. Following ketamine application, this new orientation selectivity is not maintained and a new orientation preference emerges (different from the original). This suggests that ketamine abolished the adaptation effect and shortened its duration. The cross-correlogram analyses showed that both adaptation and ketamine affect the organization of the network inducing a new state of equilibrium. In spite of the connective modifications between recorded cells in all conditions, control, post-adaptation and post-ketamine application, the sum of connection probabilities remained the same under all conditions, which suggests that plasticity doesn't affect homeostasis. Finally, we show that, unlike after adaptation, ketamine decreases the OSI. We conclude that maintaining the effects of adaptation might require NMDA receptors, and blocking them changes the functional connections between V1 neurons which affects the excitation-inhibition balance and promotes the acquisition of new orientation selectivity.

● THÈME 7 : Neurosciences cliniques

35 - Slow Waves and Obstructive Sleep Apnea

Sirin Chami^{1,2,3}, Katia Gagnon¹, Andrée-Ann Baril², Hélène Blais¹, Jacques Montplaisir^{1,2}, Julie Carrier^{1,2}, Nadia Gosselin^{1,2}

¹Centre d'études avancées en médecine du sommeil, ²Université de Montréal, ³Université McGill

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder characterized by cessations or reductions of airflow following upper airway obstructions. These respiratory events cause sleep fragmentation and intermittent hypoxemia. OSA in older adults is a risk factor for dementia, but the mechanisms linking OSA and dementia are not clear and need further investigation.

Objectives: Considering that non-rapid eye movement (NREM) oscillatory events (i.e. sleep slow waves and spindles) are important for memory consolidation and neural plasticity, the aim of the present study was to test the hypothesis that increased OSA severity is associated with lower amplitude and density slow waves and spindles.

Methods: Our study included a sample of 103 middle-aged and older subjects with an OSA varying from absent to severe. They were tested with one night of in-laboratory polysomnography. Partial correlations controlling for age and sex were performed between slow wave or spindle characteristics (i.e. amplitude, density, durations, slope and frequency) and markers of OSA severity (hypoxemia, respiratory disturbances and sleep fragmentation).

Results: We found that higher sleep fragmentation and respiratory disturbance associated with a decreased slow wave amplitude and density (r varying from -0.260 to -0.315, p varying from 0.002 to 0.010). No significant correlations were found between spindles characteristics and OSA severity.

Conclusions: Overall, our findings suggest that OSA severity may compromise the regular generation of slow waves in middle-aged and older subjects.

● THÈME 7 : Neurosciences cliniques

36 - Impact de la stimulation cérébrale profonde sur les symptômes axiaux et non-moteurs dans la maladie de Parkinson

Yasmine Miguel^{2,3}, Maya Mouallem², bouchra tannir², Maria Fraraccio³, Christiane Lepage⁴, Thi Thanh Mai Pham⁴, Élise Lafleur-Prud'homme⁴, Nicolas Jodoin^{2,4}, Abbas Sadikot¹, Michel Panisset^{3,4}

¹Montreal Neurological Institute , ²Université de Montréal, ³CRCHUM/ Université de Montréal, ⁴CHUM

Introduction: Les bénéfices de la stimulation cérébrale profonde (SCP) sont bien établis dans le traitement de la symptomatologie motrice de la maladie de Parkinson (MP). La littérature est moins évidente quant à l'effet de la SCP sur les symptômes axiaux et non-moteurs, ce qui souligne le besoin d'évidence plus concrète de l'interaction de la SCP avec ces éléments de la MP.

Méthode: 56 patients atteints de la MP enrôlés dans notre programme de chirurgie fonctionnelle inter-université (Université McGill et Université de Montréal) ayant bénéficié d'une implantation dans le noyau sous thalamique ont participé à cette étude. Une batterie de tests standardisés a été administrée pour évaluer les paramètres axiaux, non-moteurs, cognitifs et psychiatriques 1 à 3 mois pré intervention et 7 à 18 mois post intervention.

Résultats: Une détérioration significative du Mini BESTest ($p=0.035$), de la fluence sémantique et phonémique ($p<0.01$) a été démontrée post-intervention. Les analyses de sous-groupe ont révélé que les patients plus âgés sont d'avantage atteints d'une détérioration de la fluence phonémique ($p=0.028$), tout en préservant une stabilité de leur score MoCA. Il n'y avait pas d'amélioration significative de la qualité de vie (QdV). Par contre, les analyses de sous-groupes révèlent une tendance positive de la QdV chez les patients plus jeunes post intervention ($p=0.018$).

Conclusions: Cette étude démontre une corrélation négative entre la SCP et la stabilité axiale ainsi que la fluence dans la MP. Nous avons exposé une certaine fragilité de la population âgée à la détérioration de la fluence et de la QdV post-SCP.

● THÈME 7 : Neurosciences cliniques

37 - Apprentissage moteur et consolidation durant le sommeil dans l'autisme

Juliette Rabot^{1,3}, Roger Godbout^{1,3}, Julien Doyon^{2,4}, Julie Carrier^{1,5}, Laurent Mottron^{1,3}

¹Université de Montréal, ²McGill University, ³Hôpital en santé mentale Rivières-des-Prairies, CIUSSS-NIM, ⁴McGill University Health Centre, ⁵Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal

Problématique : Ce projet étudie les mécanismes neurophysiologiques des troubles moteurs dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA) par une tâche d'apprentissage de séquence motrice explicite, qui a démontré l'implication des fuseaux de sommeil dans la mémoire procédurale, avant et après EEG de sommeil.

Objectifs : (1) identifier des patterns d'apprentissage moteur explicite et (2) étudier la consolidation en mémoire procédurale durant le sommeil, incluant le rôle des fuseaux (densité, fréquence) en stade 2 de sommeil chez des adultes avec TSA.

Méthodologie : Recrutement via la Banque de Données et de Participants-Autisme de l'Hôpital en santé mentale Rivière-des-Prairies de 25 sujets avec diagnostic multidisciplinaire d'autisme et 25 sujets neuro-typiques, de 18 à 40 ans avec $QI > 70$. Enregistrement polysomnographique sur deux nuits consécutives, avec tâche motrice en trois sessions, le matin (apprentissage) et le soir (réactivation mnésique) suivant la première nuit, le matin suivant la seconde nuit (consolidation).

Résultats attendus : Apprentissage moteur et consolidation : (i) La courbe d'apprentissage et (ii) l'index de performance après consolidation durant le sommeil soient réduits dans le groupe TSA comparé au groupe NT. Caractéristiques de sommeil : (i) L'amélioration de performance après consolidation sera corrélée positivement à la densité de fuseaux en stade 2 de sommeil ; (ii) cette densité de fuseaux en stade 2 sera être diminuée dans le groupe TSA et associée à la moindre performance post-consolidation comparé au groupe NT.

Conclusion : Les résultats permettront d'affiner les critères diagnostiques d'autisme et de développer des stratégies d'interventions ciblées.