

Connexions  
canadiennes

Découvertes récentes  
en neuroscience



**CAN-ACN**

CANADIAN ASSOCIATION FOR NEUROSCIENCE  
ASSOCIATION CANADIENNE DES NEUROSCIENCES

<http://can-acn.org>



# Table des matières

<b>Message de la présidente</b>	4
<b>Comité de représentation CAN-ACN</b>	5
<b>Pouvons-nous éviter les conséquences néfastes de l'anesthésie?</b> Les anesthésiants peuvent avoir des effets secondaires sur le cerveau qui contribuent aux troubles post-chirurgicaux. Les travaux de chercheurs de l'hôpital SunnyBrook visent à les diminuer.	6
<b>Est-ce qu'un antibiotique pourrait traiter la maladie d'Alzheimer?</b> Les recherches d'une équipe de l'Université de Colombie Britannique suggèrent qu'un antibiotique commun pourrait diminuer les effets de cette maladie invalidante.	8
<b>Est-il possible de ralentir la progression de l'Alzheimer?</b> Une équipe de l'Université d'Ottawa a découvert une molécule qui pourrait maintenir la fonction cérébrale chez les personnes souffrant d'Alzheimer.	10
<b>Comment notre cerveau vit-il le stress?</b> Des chercheurs de l'Université de Calgary révèlent que certaines cellules du cerveau peuvent aider à tempérer les effets du stress afin de nous permettre de faire face à ses conséquences.	12
<b>Pourquoi certains souvenirs sont-ils liés ?</b> Avez-vous déjà remarqué que certains de vos souvenirs semblent liés? Grâce à une équipe de SickKids hospital, nous comprenons maintenant mieux comment ces liens se forment entre les souvenirs.	14
<b>Peut-on briser la cage mentale du SSPT ?</b> Des chercheurs à l'hôpital SickKids ont trouvé un moyen de visualiser le syndrome du stress post-traumatique dans le cerveau, et leurs résultats montrent de nouvelles possibilités de traitement.	16
<b>Comment la solitude mène-t-elle à la dépression ?</b> La solitude chronique peut mener à la dépression. Des recherches de l'Université de Toronto ont révélé une des molécules responsables, et pourraient utiliser cette découverte pour aider au traitement de cette maladie.	18
<b>Les interactions sociales favorisent-elles l'apprentissage ?</b> Un groupe de l'Université McGill a étudié l'apprentissage du chant chez un oiseau modèle et ont montré que la présence d'un tuteur favorisait l'apprentissage. Une découverte qui pourrait avoir des parallèles dans l'apprentissage du langage chez l'homme.	20
<b>Le sommeil favorise-t-il la mémoire ?</b> Un groupe de l'Université McGill a montré que le sommeil paradoxal est nécessaire pour consolider les souvenirs et s'assurer que nous nous souvenons de ce que nous avons vécu la veille.	22

<b>Le volume du cerveau peut-il être contrôlé ?</b> Quand trop de signaux l'assaillent, le cerveau peut avoir de la difficulté à s'adapter. Ceci peut être important pour les personnes souffrant de troubles du spectre de l'autisme. Une équipe de l'Université de Colombie Britannique révèle les mécanismes permettant au cerveau de tempérer le volume de ces signaux.	24
<b>Comment le cerveau interprète-t-il le mouvement ?</b> Des chercheurs de l'Université de Victoria ont découvert les mécanismes permettant au cerveau de traiter la grande quantité d'information visuelle que nos yeux perçoivent.	26
<b>Pourquoi perçoit-on du mouvement quand il n'y en a pas ?</b> Une équipe de l'Université McGill a étudié les phénomènes visuels qui trompent notre cerveau et ont trouvé les régions du cerveau impliquées et les processus qui les expliquent.	28
<b>Pourquoi certaines personnes ont-elles de la difficulté à jouer à « statue » ?</b> Arrêter de bouger peut sembler simple. Une équipe de recherche de l'UQAM montre que cette action est en fait assez complexe, et a identifié les cellules responsables.	30
<b>Comment le cerveau réagit-il à la famine ?</b> La famine peut nous mener à manger n'importe quoi. Une équipe de l'Université de Colombie Britannique a étudié cet état chez la mouche à fruits et montré que la faim affectait le sens du goût. Un effet assez fort pour faire manger de la viande à ces végétariennes.	32
<b>D'où vient la soif avant le sommeil ?</b> Avez-vous bu de l'eau avant de vous coucher hier soir ? Grâce à des chercheurs de l'Université McGill, nous savons maintenant que cette action a été commandée par votre cerveau pour prévenir la déshydratation.	34
<b>Comment déterminer la destinée d'une cellule souche ?</b> Des chercheurs de l'Université d'Ottawa ont trouvé un des clés qui pourrait expliquer comment les cellules souches décident leur avenir.	36
<b>Les cellules souches ont-elles un langage secret ?</b> Les cellules souches peuvent se transformer en presque n'importe quel type de cellule. Une équipe de l'hôpital SickKids a identifié les éléments de la communication chimique qui affecte ce processus.	38
<b>La sclérose en plaque a-t-elle une cause génétique ?</b> Des chercheurs de l'université de la Colombie Britannique ont étudié une famille porteuse d'une forme héréditaire de SEP et ont identifié un gène qui pourrait être impliqué dans le développement de la maladie.	40
<b>Pouvons-nous reconnecter le système nerveux ?</b> Quand des neurones sont sectionnés, les résultats peuvent être tragiques. Des chercheurs de l'Université McGill ont utilisé une approche de mécanique microscopique pour reconnecter des neurones. Une avancée qui pourrait donner espoir aux personnes souffrant de lésions de la moelle épinière.	42
<b>À propos de nous</b>	44

# Message de la présidente

Chers lecteurs,

Je suis très fière de vous présenter cette collection d'articles mettant en lumière des découvertes récentes de la communauté canadienne de recherche sur le cerveau. Ces histoires décrivent des recherches qui fournissent une meilleure compréhension du fonctionnement du cerveau en santé et lorsqu'il est atteint par la maladie. Elles élargissent notre vision du rôle du cerveau dans nos émotions, nos souvenirs, nos interactions sociales, notre humeur, nos comportements et nos réponses aux événements autour de nous. Ce type de recherche nous aide à comprendre qui nous sommes, nous enseigne comment garder notre cerveau en santé, et fournit de nouvelles stratégies pour la réparation du cerveau suite à une maladie ou une blessure.

La recherche en neurosciences touche tous les Canadiens. Un Canadien sur trois sera affecté par un trouble neurologique, une blessure ou une maladie psychiatrique au cours de sa vie. Malheureusement, il n'y a pas de causes claires ou de remèdes pour la grande majorité des affections qui touchent le cerveau et la moelle épinière. Santé Canada estime que le fardeau économique des maladies neurologiques et psychiatriques représente 14 p. 100 de la charge totale de la maladie totale au pays. Le coût des troubles cérébraux dépasse ceux des maladies cardiovasculaires et du cancer. Ce coût va continuer à augmenter à mesure que l'espérance de vie augmente et que la population vieillit.

La recherche offre le meilleur espoir pour les nombreux Canadiens touchés par ces troubles invalidants du système nerveux. Les Canadiens sont à l'avant-garde de l'élaboration de

nouvelles approches d'investigation et de nouvelles pistes de recherche qui nous permettent de plonger plus profondément dans le cerveau pour comprendre son fonctionnement. Ces avancées rapides faites au Canada, conjuguées à des initiatives globales de collaboration visant à cartographier les connexions importantes dans le cerveau, ouvrent la perspective de véritables percées dans notre compréhension du système nerveux sain et malade. Pour cette raison, de nombreux scientifiques croient que nous vivons maintenant à l'âge d'or de la recherche sur le cerveau.

Les articles de ce livret soulignent des découvertes canadiennes récemment publiées, la plupart dans les six derniers mois. Elles ont toutes été rendues possibles grâce à l'expertise accumulée depuis de nombreuses années dans les laboratoires et centres de recherche canadiens.

Le financement public de nos laboratoires est ce qui rend ces percées possibles, et nous sommes reconnaissants de cette occasion de vous présenter un petit échantillon de ce que cet investissement apporte aux Canadiens.

Bonne lecture!

Freda Miller, PhD

Professeure, Université de Toronto  
Chercheuse senior, Hôpital SickKids

Présidente de l'Association canadienne des neurosciences.



## Comité de représentation CAN-ACN



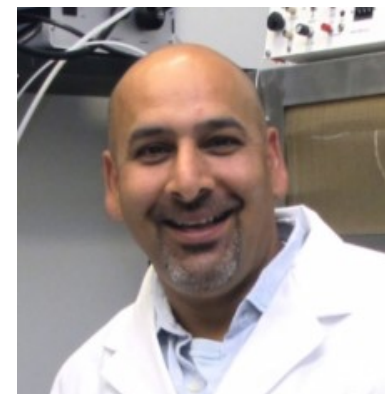
Présidente: Katalin Toth  
Université Laval



Michael Hendricks  
McGill University



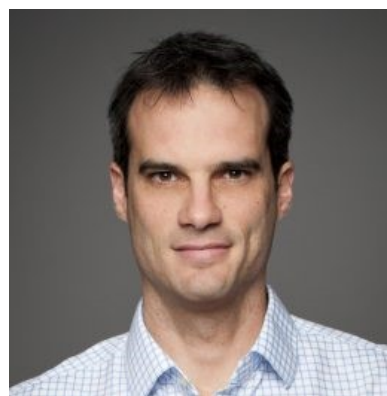
Beverley Orser  
University of Toronto



Jaideep Bains  
University of Calgary



David Kaplan  
University of Toronto



Jean-Claude Béique  
Université d'Ottawa



Doug Zochodne  
University of Alberta



Anastassia Voronova  
University of Toronto

# Pouvons-nous éviter les conséquences néfastes de l'anesthésie ?

La chirurgie est une partie intégrante de la médecine moderne que plusieurs prennent pour acquise. Mais comme toute personne qui a subi une opération le sait, elle comporte des risques. Un des plus important – et celui qui est souvent oublié – reste le fait de se « faire endormir » ou l'anesthésie générale.

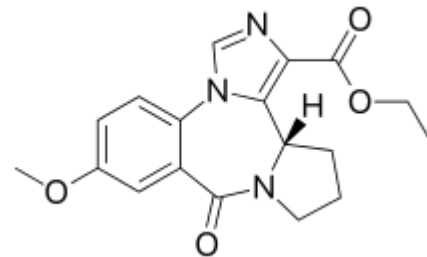
Cette procédure fondamentale assure que les patients restent immobiles pendant l'opération. Mais la plupart des gens ignorent que le patient n'est pas réellement endormi. La personne est plutôt dans un coma induit par la drogue. Cet état de risque élevé impose donc un fardeau important à l'anesthésiologiste, qui doit s'assurer que les signes vitaux de l'individu soient maintenus. Heureusement, les personnes formées à la pratique de l'anesthésiologie savent comment maintenir les patients dans cet état en toute sécurité.

Malgré les meilleurs soins, les anesthésiants peuvent avoir des effets secondaires sur le cerveau qui contribuent aux troubles post-chirurgicaux. Un effet secondaire commun est le délire postopératoire, qui est un état de confusion et d'inattention, souvent accompagnée d'hallucinations et parfois même d'agression. Un autre problème, que l'on nomme les déficits cognitifs postopératoires, est caractérisé par une perte de mémoire et des difficultés dans la résolution de problèmes. Ces problèmes peuvent entraver gravement la capacité d'une personne à fonctionner normalement dans la période postopératoire. Ces deux conditions peuvent conduire à des troubles pour le patient

pendant et après la récupération. Ils peuvent également ajouter au coût déjà élevé des soins de santé, dû à la prolongation de la durée de séjour hospitalier ou la nécessité d'admission dans les établissements de soins de longue durée.

Il y a une vingtaine d'années, une chercheuse du Sunnybrook Health Science Center, la Dre Beverley Orser, a décidé qu'il était temps de mieux comprendre les effets des anesthésiants sur le cerveau. Sa recherche l'a mené dans les profondeurs du cerveau. Ses résultats, produits au fil des ans, ont également conduit à des révélations dramatiques et des découvertes brevetées. Ils montrent un chemin possible pour réduire les effets délétères des anesthésiants sur le cerveau.

Le composé L-655,708 pourrait prévenir la perte de mémoire



En 2009, le groupe d'Orser a fait une découverte importante sur les effets de l'anesthésie sur le cerveau. Ils ont découvert que la cible d'un anesthésiant commun, l'etominate, était une partie spécifique d'une protéine, la sous-unités alpha 5 du récepteur du GABA<sub>A</sub> (abrévié en  $\alpha 5$ GABAAR). Lorsque l'etominate se liait au récepteur, le cerveau devenait incapable de former des souvenirs. La découverte a été

considérée comme un point tournant, car elle a ouvert la porte à des recherches moléculaires plus poussées.

L'équipe d'Orser voulut ensuite savoir combien de temps dureraient les effets de l'anesthésie sur le cerveau. Alors qu'il était généralement pris pour acquis que les effets ne dureraient que de quelques heures, les recherches ont révélé des

troubles de la mémoire qui ont duré pendant des jours. Cette perte de mémoire était due à une augmentation soutenue de la fonction de la protéine bloquant la mémoire. Cela signifiait que les anesthésiants restaient dans le cerveau beaucoup plus longtemps que prévu.

La première solution testée par l'équipe pour maintenir la mémoire était d'empêcher l'expression du récepteur. Quand ils ont bloqué la production de  $\alpha 5$ GABAAR chez des souris, elles pouvaient former des souvenirs. Ces nouveaux résultats présentaient une voie de traitement potentielle, mais celle-ci s'avérait difficile à mettre en œuvre. Plutôt que de traiter les effets secondaires, ils devaient prévenir leur apparition.

Il a fallu un an, mais l'équipe a finalement trouvé une classe de produits chimiques, connus sous le nom de nootropiques, qui répondait à leur besoins. Dans le laboratoire, le groupe a révélé que ces molécules pouvaient entrer dans les cellules du cerveau et arrêter l'activité de  $\alpha 5$ GABAAR. Lorsqu'ils ont été testés chez la souris, les résultats ont été spectaculaires. Même avec l'anesthésie, les animaux pouvaient former des souvenirs et les conserver.

Les résultats d'une décennie de travail de l'équipe d'Orser ont contribué à démystifier le fonctionnement des anesthésiants au niveau moléculaire. Considérant le peu de progrès fait au cours des 160 années précédentes, c'est en soi remarquable. Mais le voyage est loin d'être terminé. Avec leur connaissance du mécanisme, ils peuvent envisager des expériences similaires chez les animaux plus grands, et récolter suffisamment de preuves pour soutenir des essais cliniques.

Les prochaines étapes pourraient prendre encore une décennie avant de mener à des résultats utiles aux anesthésiologistes du monde entier. Cependant, vu les risques inhérents à l'anesthésie, cette attente en vaut la peine. L'important, après tout, n'est pas seulement de maintenir les patients en vie, mais aussi de s'assurer qu'ils prospèrent et retournent à leur vie normale.



Dre Beverley A. Orser, MD, PhD,  
FRCP

Professeur de physiologie et d'anesthésie,  
Université de Toronto  
Chaire de recherche du Canada en  
anesthésie  
Anesthésiologiste, Sunnybrook Health  
Sciences Centre

La recherche en laboratoire de la Dre Orser porte sur la compréhension des mécanismes moléculaires de l'anesthésie générale. Elle a publié plus de 140 articles scientifiques et a été invitée à donner des conférences lors de conférences nationales et internationales.

Apprenez-en plus sur le Dre Orser:  
<http://orserlab.com/>

# Est-ce qu'un antibiotique pourrait traiter l'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer croît à un rythme sans précédent au Canada. À l'heure actuelle, plus d'un demi-million de personnes souffrent de cette condition invalidante, mais ce nombre devrait presque doubler dans la prochaine génération. Les effets de cette maladie sont tragiques, incluant des pertes de mémoire, mais aussi des changements de comportement, de jugement, et dans le fonctionnement quotidien. Pour cette raison, la compréhension et le traitement de cette maladie sont considérés prioritaires.

À mesure que la maladie d'Alzheimer progresse, une protéine, appelée amyloïde- $\beta$ , s'accumule et s'agglomère dans le cerveau, formant ce qu'on appelle officiellement des plaques. Quand ceci se produit, le paysage neurologique change, et les neurones commencent à mourir. Malgré des décennies de recherche, le mécanisme derrière cette perte reste un mystère.

Au fil des ans, les chercheurs ont examiné de plus près l'amyloïde- $\beta$  et ont révélé certains signes d'alerte potentiels. Différents types de cellules, incluant les neurones, les microglies et les astrocytes, semblent agir différemment près d'une plaque. Ils semblent généralement hyperactifs, ce qui suggère que le microenvironnement autour de la plaque pourrait être toxique. Mais la démonstration que ceci contribue à la mort des neurones n'a pas encore été faite.

Une équipe de l'Université de la Colombie-Britannique dirigée par le Dr Brian MacVicar pourrait détenir cette preuve. Son équipe s'est aventurée dans la zone autour de plaques

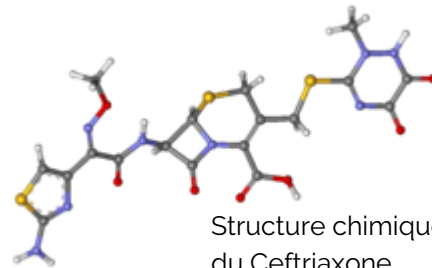
d'amyloïde- $\beta$  à la recherche de mécanismes responsables de la mort cellulaire. Leurs résultats, publiés dans la revue *Nature Communications*, révèlent qu'une molécule particulière, nommée transporteur de glutamate-1, ou GLT-1, pourrait être la clé. Encore mieux, cette molécule pourrait être ciblée en utilisant déjà des médicaments approuvés.

L'équipe a travaillé avec un type spécial de souris, appelé APPPS1, un nom qui vient d'abréviations pour la protéine précurseur amyloïde et la presenilin-1 humaine mutante. Cette souris est unique car elle produit des formes humaines des composants nécessaires pour former l'amyloïde  $\beta$ . À mesure que l'animal vieillit, une progression similaire à la maladie

d'Alzheimer se produit, permettant aux chercheurs de suivre la dynamique moléculaire de la maladie.

Les souris ont été injectées avec une molécule appelée iGluSnFR, qui est un détecteur qui réagit à la présence du neurotransmetteur glutamate en produisant de la fluorescence. Quand la

molécule rencontre le glutamate, elle brille. Les souris ont ensuite été observées en utilisant un microscope spécialisé, qui a été conçu pour suivre les changements des niveaux de glutamate en temps réel. Le choix du glutamate comme marqueur n'était pas aléatoire. Depuis plus de dix ans, les scientifiques savent que le mouvement de glutamate dans le cerveau est un indicateur important de la santé cellulaire. Il se déplace de l'intérieur à l'extérieur des cellules selon un rythme régulier. La clé de cette dynamique est le transporteur de



Structure chimique  
du Ceftriaxone



glutamate, GLT-1. Lorsque les cellules du cerveau sont en bonne santé, GLT-1 est présent en abondance. Cependant, quand il disparaît, le glutamate ne bouge plus. C'est un mauvais signe pour la cellule, car la mort suit inévitablement. La perte de GLT-1 dans les cellules proches de l'amyloïde  $\beta$  confirmerait que les cellules de cette région sont destinées à mourir.

Comme prévu, lorsque les tests ont été effectués, les cellules autour de ces dépôts amyloïdes- $\beta$  avaient moins d'activité GLT-1. Cela signifiait que les cellules dans la région souffraient d'un environnement toxique et que les neurones finiraient par subir une mort prématurée. Pour les chercheurs, cela a aidé à prouver que l'amyloïde- $\beta$  était en effet toxique et causait la mort cellulaire. Pourtant, cette preuve ne représentait que la première étape. La prochaine était de tenter de restaurer les niveaux de GLT-1 dans l'espoir de contrer les effets de l'amyloïde- $\beta$ . Pour ce faire, ils ont pris une approche ayant fait ses preuves depuis dix ans pour protéger le cerveau. Ils ont utilisé des antibiotiques.

Bien que la plupart des gens considèrent les antibiotiques uniquement comme des tueurs de bactéries, ces produits chimiques ont également la capacité de changer la dynamique de nos systèmes corporels. Un médicament particulier, la ceftriaxone, peut à lui seul augmenter les niveaux de GLT-1 dans le système nerveux. Pour l'équipe de MacVicar, ceci offrait une opportunité parfaite de voir s'ils pouvaient inverser les effets de l'amyloïde- $\beta$ . Lorsque les souris ont été traitées avec l'antibiotique, les résultats ont été remarquables. Le médicament a fait exactement comme prévu et a causé une augmentation des niveaux de GLT-1. Les effets toxiques de la zone ont aussi diminué. Le glutamate est revenu à sa dynamique habituelle et les cellules ont eu un certain répit de l'environnement toxique, au moins pendant un court laps de temps.

Ces résultats fournissent un lien réel entre la formation de plaques d'amyloïde- $\beta$  et la mort cellulaire dans la région environnante. Comme prévu, la clé de cette étude a été GLT-1, suggérant que cette protéine devrait être considérée comme une priorité dans la compréhension de la progression de la maladie. Cette découverte offre un nouvel espoir de traitement. Bien que la ceftriaxone ne soit pas actuellement utilisée pour l'Alzheimer, son potentiel est important. Elle n'éliminerait pas la maladie, mais pourrait mener à de nouvelles stratégies de gestion des symptômes pour aider les centaines de milliers de Canadiens souffrant de cette maladie.



Brian MacVicar, PhD, FRSC,  
FCAHS

Professeur, Université de la  
Colombie-Britannique

Directeur, Djavad Mowafaghian  
Centre for Brain Health

Chaire de recherche du Canada  
en neurosciences

Brian MacVicar est l'un des pionniers mondiaux dans la description de l'activité des cellules du cerveau connues sous le nom de cellules gliales, contribuant ainsi à une nouvelle appréciation de leurs rôles essentiels dans l'entretien, la protection et la réparation du cerveau. En savoir plus sur la recherche du Dr MacVicar: <http://macvicarlab.ca/>

# Est-il possible de ralentir la progression de l'Alzheimer ?

De toutes les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer est la plus commune au monde. Alors que le début de la maladie est de nature complexe, un signe caractéristique de la maladie est l'accumulation d'un peptide particulier dans le cerveau, connu sous le nom de bêta-amyloïde (aussi nommé A $\beta$ ). Lorsqu'elle est présente, cette molécule peut former des agrégats sous forme de plaques et également interagir avec des cellules dans le cerveau, menant à une signalisation et une fonction altérées.

Une interaction dévastatrice particulière se produit entre l'A $\beta$  et le récepteur métabotrope du glutamate 5 (mGluR5). Ce récepteur interagit normalement avec le glutamate pour moduler des oscillations de calcium pendant la signalisation cellulaire normale. Cependant, le même récepteur peut être stimulé par l'A $\beta$  menant à une perte importante de calcium et une altération de la fonction des cellules. Plus les niveaux d'A $\beta$  augmentent, plus le potentiel de dommages à la fonction neurologique globale augmente aussi.

Des avenues thérapeutiques possibles pour le traitement via le mGluR5 ont été examinées depuis plusieurs années. Une option particulière de traitement est de le CTEP (2-chloro-4-((2,5-diméthyl-1-(4-(trifluorométhoxy)phényl)-1H-imidazol-4-yl)éthynyl)pyridine). Cette molécule possède une affinité élevée pour le récepteur et agit comme un inhibiteur de son activité.

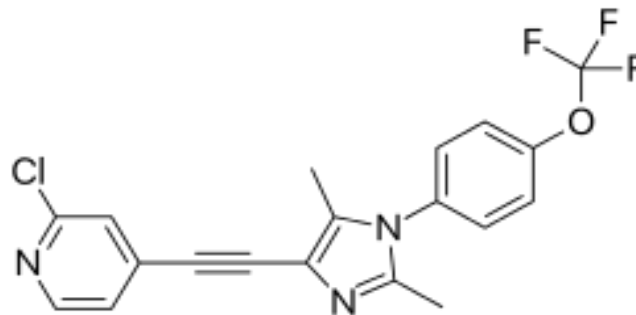
Cette molécule a déjà été examinée chez les souris comme traitement possible du syndrome de l'X fragile et des troubles dépressifs majeurs. Dans ces deux cas, l'administration du CTEP a eu des effets positifs significatifs.

À la suite des résultats positifs du traitement, une équipe de chercheurs dirigée par Stephen Ferguson à l'Université d'Ottawa a voulu savoir si le CTEP pouvait être utile pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ils ont publié leurs résultats plus tôt cette année dans *Cell Reports*. D'après leurs résultats, l'inhibition de l'interaction entre le peptide A $\beta$  et mGluR5 pourrait être une voie permettant de ralentir la progression de la maladie.

Le groupe a travaillé avec deux modèles de souris différents qui développent des conditions similaires à la maladie d'Alzheimer. L'équipe a attendu que les animaux aient neuf mois afin qu'ils aient atteint la phase de développement de la maladie et présentent d'importantes quantités d'A $\beta$ .

Les souris ont reçu le CTEP par injection abdominale tous les jours pour 3 mois et ont été mises sous observation dans l'espoir de détecter une amélioration de leur comportement. C'est ce qui s'est produit. Le médicament a fonctionné comme le groupe l'espérait. Cette constatation suggère que le

Structure chimique du CTEP



CTEP a probablement contribué à ralentir le processus dégénératif et, lorsqu'il est utilisé sur le long terme, qu'il pourrait améliorer le pronostic.

L'étape suivante consistait à identifier exactement comment le CTEP accomplissait cette tâche au niveau cellulaire. Les auteurs s'attendaient à voir du tissu cérébral plus sain à la suite du traitement chronique. C'est ce qu'ils ont trouvé. Cependant, ils ont trouvé quelque peu surprenant de constater une réduction apparente de la quantité d'A $\beta$  par rapport aux témoins. D'une manière ou d'une autre, la molécule a non seulement inhibé l'interaction avec le récepteur mGluR5, mais a aussi mené à une diminution de la quantité du peptide amyloïde.

Les résultats de l'étude montrent clairement le bénéfice potentiel du CTEP pour la maladie d'Alzheimer et montrent un avantage inattendu qui mérite d'être étudié davantage. En raison de la réduction de l'A $\beta$  chez les souris traitées de manière chronique avec le médicament, les auteurs suggèrent une éventuelle implication directe de mGluR5 dans la formation de peptides amyloïdes toxiques. Bien que cela puisse être le cas, le mécanisme sous-tendant cette théorie reste inconnu et nécessitera une étude plus approfondie.

Bien que prometteuse, cette étude ne représente qu'un modèle et en tant que telle ne peut pas être directement extrapolées à l'homme. Il faudra des années avant que le CTEP ne soit testé dans des essais cliniques, mais la route pourrait être moins cahoteuse pour cette molécule si elle atteint ce stade. En effet, un analogue de cette molécule, connu sous le nom Basmiglurant, est déjà dans les essais cliniques de phase II. L'expérience acquise avec ce médicament pourrait paver la route pour les essais avec le CTEP.

Stephen Ferguson,  
Ph.D.



Professeur, University of  
Ottawa Brain and Mind  
Research Institute

Chaire de recherche du  
Canada en neurosciences

La recherche du Dr Stephen Ferguson vise à comprendre comment les récepteurs d'un type spécifique, appelés récepteurs couplés à la protéine G (GPCR), interagissent avec d'autres molécules dans la santé et la maladie.

Cette recherche a permis d'identifier de nouveaux mécanismes contribuant aux processus pathologiques impliqués dans l'hypertension, l'anxiété, le stress et la dépression ainsi que des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et les maladies de Huntington. Son laboratoire s'intéresse également à la découverte de molécules interagissant avec les GPCR pour le traitement des maladies neurodégénératives.

En savoir plus sur la recherche de Stephen Ferguson:  
<https://med.uottawa.ca/cellular-molecular/people/ferguson-stephen>

# Comment notre cerveau réagit-il au stress ?

C'est un élément incontournable de la vie : le stress. À la base, il s'agit de la perception d'une menace physique ou psychologique qui est conçue pour nous aider à survivre. Mais les déclencheurs sont variés et il n'existe pas de moyen miracle de traiter cette sensation de danger imminent.

Pendant des années, les chercheurs ont étudié le spectre du stress et identifié de nombreuses modifications de comportement qui l'accompagnent. La majorité sont faciles à comprendre, comme une sensibilité accrue, l'évitement du risque ou la confrontation. D'autres actions sont plus introspectives, et semblent aller à l'encontre de stratégies d'adaptation normales. Ces réactions non adaptatives peuvent être indicatives de pathologies nécessitant une attention médicale.

Ces comportements sont faciles à observer, mais la compréhension du mécanisme sous-tendant ces réponses irrégulières n'est pas acquise. L'emplacement et le type de cellules dans le cerveau qui en sont responsables est demeuré un mystère. Mais le laboratoire du Dr Jaideep Bains à l'Université de Calgary pourrait avoir trouvé quelques indices.

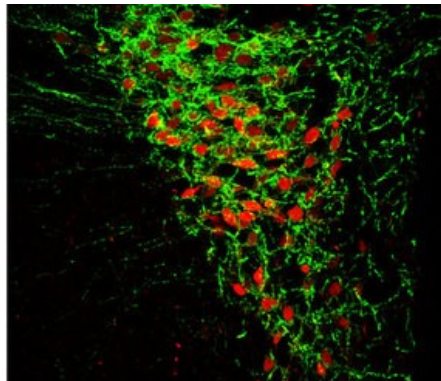
L'équipe a récemment publié un article dans Nature Communications dans lequel ils ont examiné des comportements complexes chez la souris après un événement stressant. Le groupe a combiné des observations du comportement avec des manipulations pour activer ou pour bloquer l'activité d'un groupe de cellules dans une région du

cerveau connue sous le nom de noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, abrégé PVN. Leurs résultats ont révélé des circuits cérébraux responsables du contrôle des comportements observés en réponse au stress, et qui, étonnamment, pourraient être impliqués dans les comportements associés aux troubles du spectre autistique.

Les chercheurs ont d'abord observé chez les souris une palette de huit comportements distincts qu'elles effectuaient de façon aléatoire. Pour déclencher le stress chez la souris, le groupe a utilisé une méthode bien connue, qui consiste à donner un petit choc à la patte et qui provoque une réponse de stress immédiate. Après l'événement, l'équipe s'attendait à voir un changement dans la fréquence des comportements des souris exposées.

Après le test de stress, le groupe a immédiatement noté des changements dans le comportement des animaux. Les souris stressées présentaient une séquence très spécifique de comportements dans lesquels ils passaient d'un état très vigilant de marche et d'exploration de leur environnement à un état dans lequel ils exhibaient de longues périodes de toilettage. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce changement d'un comportement tourné vers le monde extérieur à un comportement plus introspectif était une façon importante de se remettre d'un événement stressant.

Ensuite, les auteurs se sont concentrés sur le circuit du cerveau



Les neurones CRH en action

qui pourrait être impliqué dans le contrôle de ce changement. Ils ont porté leur attention sur les cellules dans le PVN qui fabriquent un signal chimique de stress bien connu appelé hormone de libération de la corticotropine, ou CRH.

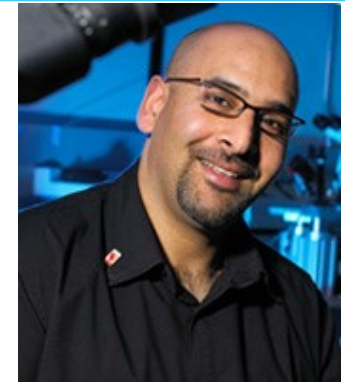
Pour déterminer le rôle des neurones CRH dans la réponse au stress, l'équipe a utilisé une méthode optogénétique pour activer (en utilisant une lumière bleue) ou désactiver (en utilisant une lumière jaune) les neurones CRH dans le cerveau des souris, immédiatement après un stress. .

Les résultats ont révélé que la lumière jaune a diminué la fréquence du toilettage et augmenté l'exploration. Ceci confirme l'hypothèse que les neurones de CRH étaient nécessaires pour que les souris changent leur comportement vers des activités plus introspectives. Ensuite, les auteurs ont montré que le fait d'activer les neurones CRH en utilisant la lumière bleue a entraîné une plus grande période de toilettage, et une diminution du comportement exploratoire. L'information suggère que les neurones CRH étaient suffisants pour mener à la modification de comportement vers des activités moins tournées vers le monde extérieur.

La seule question restant à répondre était la force de l'influence des neurones CRH sur le comportement global. Pour ce faire, ils ont exposé les cerveaux de souris à la lumière bleue tout en les soumettant à différents types de stress, y compris l'introduction de nouveaux environnements et de nouveaux objets. Comme prévu, la sur-stimulation des neurones CRH a réduit l'intérêt pour l'environnement et conduit à nouveau à une augmentation du toilettage et des comportements auto-dirigés.

Ces résultats révèlent l'importance des neurones CRH dans la réponse au stress: ils aident à atténuer l'impact des signaux environnementaux, et à faire face à différents stimuli. De plus, ils révèlent une séquence naturelle de comportements qui favorisent le retour à un état de base.

Pourtant, comme on le voit dans l'expérience finale, si l'activité des neurones CRH est élevée, le cerveau peut ne plus se trouver à l'état de base naturel, conduisant à l'évitement et à des comportements plus introspectifs. Cette réaction complexe au cours de laquelle certains individus tentent de bloquer le monde extérieur et présentent des comportements répétitifs, auto-dirigés et stéréotypés est observée chez certaines personnes souffrant de troubles de l'anxiété ou de l'autisme. La similitude ne prouve pas de relation de cause ou d'association, mais les résultats de cette étude suggèrent que les neurones CRH pourraient avoir un rôle jusqu'à maintenant inconnu dans certains comportements autistiques.



Jaideep Bains, Ph.D.

Professeur,  
University of Calgary

Le Dr Jaideep Bains étudie comment le stress affecte les fonctions et connexions du cerveau. Ses recherches ont récemment montré comment le stress est mis en mémoire au niveau moléculaire dans le cerveau, et comment les hormones affectent la réponse au stress.

Apprenez-en plus sur  
son site web :

[stressynomics.com](http://stressynomics.com)

## Pourquoi certains souvenirs sont-ils liés ?

Avez-vous déjà remarqué que lorsque vous vous rappelez d'un événement passé, des événements liés vous viennent également à l'esprit ? Cette association semble encore plus prononcée lorsqu'on se souvient d'événements émouvants, comme par exemple les événements tragiques du 11-septembre. Alors que plusieurs d'entre nous constatent cette association de souvenirs, le mécanisme sous-tendant leur formation constitue une énigme biologique.

La première description des souvenirs associés a été faite en 1908. À l'époque, le biologiste évolutionnaire Richard Semon a choisi d'appeler le phénomène un « engram ». Il l'a défini comme « une modification durable mais essentiellement latente de la substance irritable produite par un stimulus ». Il constata que des événements particuliers pouvaient, par un mécanisme inconnu, activer le cerveau de sorte qu'une collection de souvenirs puisse se former.

Au fil des ans, de nombreuses théories sur la formation des engrams ont été élaborées, mais aucune n'a révélé les mécanismes sous-jacents impliqués. Les résultats d'un groupe de chercheurs de l'Hôpital SickKids de Toronto, dirigé par les Drs Sheena Josselyn et Paul Frankland, jettent la lumière sur le sujet. Leurs travaux ont été publiés dans la revue *Science*.

Comme beaucoup d'événements marquants causent des engrams - tels que des assassinats, des catastrophes naturelles et des actes de terrorisme - le groupe a utilisé un stimulus émotionnel fort, la peur, pour provoquer des engrams chez la souris. Deux types différents de stimuli ont été utilisés afin que les réactions puissent être interprétées séparément. L'équipe a également programmé le temps du stimulus de

peur pour déterminer si ce temps était corrélé à la formation d'engram.

Dans les premières expériences, l'équipe a présenté un événement qui a été séparé du stimulus de peur soit par six heures ou par vingt-quatre heures. Le souvenir de l'événement se produisant à moins de six heures du stimulus de peur a été renforcé, mais pas celui de l'événement se produisant après un laps de temps de vingt-quatre heures. Ceci aide à expliquer pourquoi nous semblons avoir plusieurs souvenirs associés à une occurrence majeure.

L'équipe a ensuite tenté d'identifier le mécanisme derrière cette association, ou co-allocation, de mémoire. Dans ces expériences, le groupe a étudié la présence d'une protéine particulière, qu'il savaient impliquée dans la mémoire, appelée « adénosine monophosphate cyclique / calcium ion-Response Element Binding protein », ou CREB. Le groupe de Josselyn savait que CREB jouait un rôle important dans le développement des souvenirs dans une partie du cerveau nommée l'amygdale latérale. Les niveaux de CREB en combinaison avec l'excitabilité d'un neurone dictent normalement si un neurone participera à encoder un souvenir.

L'équipe voulait déterminer si la co-allocation des souvenirs, les engrams, dépendait aussi des niveaux de CREB et des niveaux d'excitabilité des neurones. Le groupe a utilisé des techniques optogénétiques pour modifier les neurones dans l'amygdale latérale de telle sorte que la lumière bleue les exciterait alors que la lumière rouge les inhiberait. Comme prévu, l'excitation a conduit à l'allocation de mémoire tandis que l'inhibition a empêché le processus. Pour tester CREB, un

virus a été utilisé pour infecter les cellules et ainsi augmenter ou réduire les niveaux de cette protéine. Encore une fois, des niveaux plus élevés ont conduit à la participation au souvenir, tandis qu'une réduction de la molécule a résulté en une baisse de capacité de rappel.

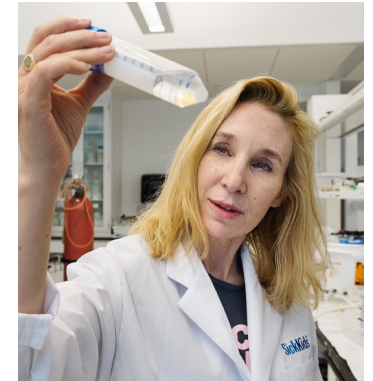
L'équipe devait encore montrer comment les neurones se connectaient pour former un engram. Parmi le grand nombre de neurones de l'amygdale latéral, des centaines seraient probablement prêts à participer à l'encodage de souvenirs. Pourtant, il y avait des gagnants et des perdants dans la compétition, et certains ne participaient pas. Il devait exister un contrôleur semblable à un portier travaillant à guider la formation de ces souvenirs liés.

Sur la base de l'anatomie de l'amygdale latéral, le meilleur candidat était un groupe de cellules connues sous le nom d'interneurones PV (« interneurones parvalbumine libérant de l'acide gamma-aminobutyrique»). Ces cellules ont une tâche simple: inhiber la signalisation généralisée. Lorsque l'équipe a examiné ces cellules, elles étaient très actives autour des cellules inactives ("perdantes") dans les six premières heures après l'événement de peur. Après vingt-quatre heures, cependant, les cellules PV étaient calmes. De la même manière, si les interneurones PV étaient inhibés, les «perdantes» pouvaient acquérir des souvenirs.

Ces expériences offrent un mécanisme possible pour la création d'engrams. Le stimulus de peur est initialement mémorisé dans un groupe de cellules "gagnantes", qui sont des neurones possédant des niveaux élevés de CREB et d'excitabilité. Une fois les gagnantes choisies, les interneurones PV « ferment les portes » pour empêcher la participation des «perdantes». Cette restriction dure un certain nombre d'heures de sorte que tous les autres événements mémorables sont co-alloués aux mêmes neurones. La restriction est ensuite levée.

Le dévoilement de ce mécanisme aide à comprendre les nombreux souvenirs associés à des occasions historiques. Mais l'information pourrait également être utilisée pour aider à développer de meilleures techniques de mémorisation à l'avenir, pour étudier pour des examens ou se rappeler de dates importantes. Le potentiel d'améliorer la mémoire est à portée de main et pourrait un jour vous aider à mieux vous souvenir de la vie.

Sheena  
Josselyn,  
Ph.D.



Chercheuse senior, SickKids Hospital

Professeure agrégée, Université de Toronto

Chaire de recherche du Canada sur la cognition moléculaire et cellulaire

La recherche du Dr Josselyn est consacrée à la compréhension de la mémoire. Pour dévoiler les processus moléculaires, cellulaires et des circuits qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire, son équipe utilise une approche multidisciplinaire qui se concentre sur les modèles de souris et tente de traduire ces résultats fondamentaux en termes humains.

Visitez son site web:

<http://www.josselynlab.com/>

# Peut-on briser la cage mentale du SSPT ?

Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) est un fléau pour quiconque en souffre. Les symptômes sont déchirants - cauchemars, flashbacks, mauvaise qualité de sommeil, irritabilité, et manque de concentration. Certains se sentent même déconnectés de la réalité, comme s'ils étaient pris dans une cage mentale dont ils ne pourraient se libérer.

Bien que les professionnels de la santé puissent identifier les signes externes du SSPT, trouver la cause interne s'avère difficile. Les chercheurs ont tenté pendant des décennies de trouver les causes psychologiques et neurologiques, et ont trouvé des facteurs associés à l'apparition de la maladie, comme des altérations des niveaux de sérotonine et de cortisol et de la signalisation électrochimique dans le cerveau. Certains modèles ont été développés pour tenter d'expliquer comment le SSPT se développe, mais aucun ne peut expliquer comment ce piège se forme et pourquoi il est si difficile d'en sortir.

Toutefois, il pourrait y avoir une percée dans la compréhension de la « cage mentale » du SSPT grâce à un projet de recherche de Recherche et développement pour la défense Canada, à l'hôpital SickKids de Toronto. L'équipe de recherche, dirigée par Dr Elizabeth Pang, a choisi une nouvelle approche pour examiner les effets du SSPT, en se concentrant sur le cerveau en temps réel. Leurs résultats ont été publiés dans le *Journal of Neuroscience*.

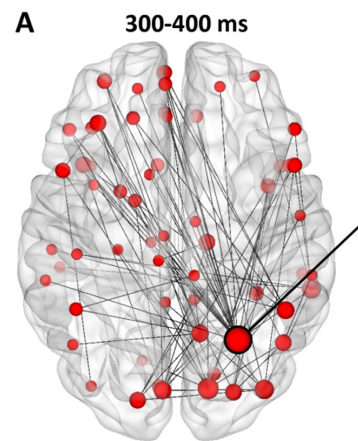
L'équipe voulait examiner le SSPT au niveau du traitement du cerveau. Pour ce faire ils ont choisi la magnétoencéphalographie, ou MEG. L'objectif de cette

technologie est de mesurer le champ neuromagnétique dans le cerveau, puis d'enregistrer des changements dans l'oscillation du cerveau et son amplitude. La technique leur permettait de voir les régions actives du cerveau, mais aussi les zones plus silencieuses.

Ce n'était pas la première fois que le MEG était utilisé pour examiner un symptôme du SSPT. En 2013, la technique avait été utilisée pour mieux comprendre comment le traumatisme affecte le traitement émotionnel. Ces résultats avaient aidé expliquer pourquoi les personnes souffrant de SSPT semblent renfermées sur elles-mêmes. Chez elles, les mécanismes de détection de menace sont surélevés, et un réseau se développe dans le cortex pré-frontal pour anticiper le danger plutôt que de traiter adéquatement les stimuli.

Quelques années plus tard, l'équipe de Pang a poursuivi dans cette veine pour fournir une compréhension plus complète du rôle de la peur au fil du temps. Les résultats ont montré que les personnes ayant un diagnostic confirmé de SSPT présentaient des amplitudes plus élevées de réponse à des stimuli neutres par rapport aux personnes sans la condition. Ceci suggère que les patrons de réponse neuronaux avaient été modifiés.

L'étude la plus récente de Pang ne portait pas sur la réponse aux stimuli mais sur le mécanisme de traitement de l'information. Pour ce faire, ils ont étudié des volontaires militaires avec et sans SSPT ainsi que des civils avec et sans dommages cérébraux légers. L'étude de ces personnes





pourrait offrir une perspective sur la différence entre le SSPT et les lésions cérébrales. Si l'équipe avait raison, les quatre groupes présenteraient des profils de traitement de l'information distincts.

Une fois les volontaires choisis, ils ont été exposés à une variété de stimuli, sous forme d'images et de mots. Les profils MEG ont été recueillis et ensuite analysés pour déterminer à la fois l'emplacement des champs magnétiques et aussi leurs fréquences. Une fois cette tâche terminée, l'équipe pouvait alors trouver les différences entre les quatre groupes.

Les résultats ont révélé que les personnes souffrant de SSPT semblaient être constamment engagés dans une boucle mentale d'activité cérébrale. Selon les fréquences, l'équipe a réalisé que ces processus étaient associés à la mémoire et au traitement de l'information. Cette surabondance d'un type de fréquence empêchait les autres, y compris celles liées à la pensée consciente, d'être utilisées de manière appropriée. C'est pourquoi les personnes atteintes de SSPT ne répondaient pas aussi fortement aux divers stimuli.

L'examen de la différence de fréquence a également fourni une certaine perspective sur la façon dont ceux qui sont atteints de SSPT souffrent. Ils sont enfermés dans un monde de souvenirs et de traitements continus sans moyens apparents de s'en sortir. Ceci a une incidence directe sur leur capacité de vivre pleinement dans le moment présent, ce qui affecte leur qualité de leur vie. Au fil du temps, cette incapacité à fonctionner dans le contexte social pourrait affecter l'estime de soi, et mener à la colère, l'agression, la dépression et l'automutilation.

Cependant, cette étude ouvre la porte à d'éventuelles options de traitement. En aidant à équilibrer les fréquences, les effets du piège pourraient être réduits et la qualité de vie d'une personne pourrait s'améliorer. Bien qu'aucun traitement ne soit disponible pour le moment, l'utilisation du MEG pourrait aider à trouver la clé permettant de sortir les personnes de cette « cage mentale » et à avoir une meilleure qualité de vie.

Elizabeth Pang,  
Ph.D.

Neurophysiologiste,  
chercheuse  
associée, Hôpital  
SickKids



Professeure adjointe, Université de  
Toronto

Dr. Elizabeth Pang étudie le traitement du son dans le cerveau des enfants. Cette approche lui permet d'enquêter sur les dysfonctionnements chez les enfants atteints du syndrome de Landau-Kleffner et des troubles du spectre autistique, afin de trouver des modèles de changement permettant d'expliquer divers troubles mentaux. Ses intérêts incluent également l'examen des fonctions cognitives supérieures telles que la parole, le langage et le traitement des mathématiques.

Voir le profil de la Dre Pang à SickKids:  
<http://www.sickkids.ca/AboutSickKids/Directory/People/P/Elizabeth-Pang.html>

# Comment la solitude mène-t-elle à la dépression ?

« La pauvreté la plus terrible est la solitude, et le sentiment de ne pas être aimé. » -Mère Teresa

Tout monde vit, à un moment ou à un autre de sa vie, des moments d'isolement social, de solitude. Pour de courts moments, cette solitude peut être bénéfique et conduire à une régénération émotionnelle ou créative. Pourtant, lorsque la solitude devient chronique, ses effets peuvent nuire à la santé émotionnelle.

Les humains ont un besoin fondamental d'être utiles et désirés. L'isolement peut mener à des désordres mentaux, y compris la dépendance, le comportement antisocial et la dépression. Si, du point de vue purement psychologique, ces conséquences de l'isolement sont bien définies, au niveau physiologique, les mécanismes ne sont que vaguement compris. Ceci pourrait changer grâce à une équipe de chercheurs de l'Université de Toronto, dirigée par la Dre Evelyn Lambe, qui a publié une étude examinant les effets de l'isolement social sur le cerveau de la souris. Les résultats, publiés dans le journal *eLife*, révèlent un mécanisme spécifique et, même, une voie de traitement possible.

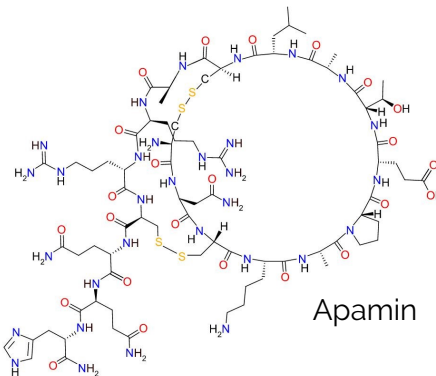
La procédure expérimentale était relativement simple. Cinquante-sept souris ont été logées soit individuellement (29), ou en petits groupes (28) pendant au moins sept semaines. Ensuite, les souris ont été testées pour détecter l'anxiété et / ou les comportements dépressifs. Une fois le test terminé, les cerveaux des souris ont été examinés pour détecter des

différences.

Le premier changement notable dans les souris socialement isolées était un niveau accru d'anxiété ainsi que la propension à manger plus de nourriture. Cela était essentiellement similaire à ce qu'on observe chez les humains dans des états similaires. Les souris semblaient également avoir moins d'intérêt à rechercher du plaisir, soit par l'exercice ou en mangeant des sucreries. Ces observations reflétaient également les symptômes observés chez les humains souffrant de dépression.

À ce stade, les chercheurs voulaient s'aventurer dans le cerveau pour voir ce qui s'y passait au niveau moléculaire. Le groupe s'est concentré sur le centre de récompense du cerveau, connu sous le nom de noyau caudé du raphé et sur les cellules responsables du plaisir, les neurones 5-HT. Si leurs soupçons étaient corrects, les neurones des souris socialement isolées réagiraient différemment de ceux des souris vivant en groupe.

Comme prévu, les neurones chez les souris isolées étaient moins excitables et ne répondaient pas aux niveaux normaux de stimulation. Une analyse plus approfondie a montré que ce changement était dû à une période de repos plus longue (une hyperpolarisation) entre les déclenchements de neurones. Cette condition a ouvert une perspective sur l'effet de l'isolement social, mais a également mis en évidence un suspect particulier. L'état d'hyperpolarisation est partiellement



contrôlé par un certain nombre de protéines connues sous le nom de canaux SK. Ces protéines se trouvent dans diverses parties du corps, y compris le cerveau. Si l'intuition du groupe était correcte, alors le blocage de ces protéines inverserait les effets de l'isolement.

Heureusement, il y avait un moyen rapide d'effectuer cette expérience puisqu'un produit chimique du nom d'apamin était connu pour son effet de blocage des canaux SK. Lorsque la molécule a été testée, la différence entre les souris isolées et les celles hébergées en groupe a disparu. L'équipe est allée encore plus loin pour identifier les canaux SK spécifiques qui étaient responsables. Il s'est avéré qu'un sous-type connu comme SK3 était exclusivement impliqué dans le processus.

Finalement, ils ont effectué un dernier test : ils ont tenté de rétablir un comportement normal chez les souris socialement isolées en administrant de l'apamine aux animaux. Dans tous les cas, lorsque l'apamin était administrée, les souris allaient mieux. L'équipe avait trouvé - du moins chez la souris - comment la solitude conduisait à la dépression.

Pour les auteurs, cette découverte incroyablement importante n'est que la première étape. En révélant le mécanisme et avec un traitement possible en main, ils peuvent maintenant effectuer encore plus d'expériences ciblant SK3 dans l'espoir de trouver une approche thérapeutique possible de la dépression. S'ils réussissent dans cette aventure, ils pourraient être en mesure d'explorer les voies pour le traitement humain.

Bien qu'une thérapie basée sur cette découverte ne soit envisageable que dans plusieurs années, l'équipe peut se féliciter d'avoir élucidé un mystère de longue date. Cette information peut également offrir à ceux qui souffrent d'isolement social une appréciation de ce qui se passe au niveau moléculaire. Le fait de savoir que les effets de l'isolement social sont réversibles offre également un espoir.

## Evelyn Lambe Ph.D.

Professeure agrégée,  
Université de Toronto

Chaire de recherche du  
Canada en physiologie  
corticale du  
développement



L'équipe de recherche de la Dre Lambe se concentre sur le cortex préfrontal, une région du cerveau critique pour l'attention et la régulation de l'anxiété. Ses études visent à caractériser les circuits dans cette région du cerveau, et comment ils sont modifiés au cours du développement, et par des manipulations moléculaires, pharmacologiques et comportementales. Cette information est importante pour identifier les vulnérabilités dans le développement des circuits du cerveau et pour concevoir de nouvelles interventions thérapeutiques pour les troubles de l'attention et les troubles anxieux.

Voir le profil de la Dre Lambe à l'Université de Toronto:

<http://www.physiology.utoronto.ca/content/evelyn-lambe>

## Les interactions sociales favorisent-elles l'apprentissage ?

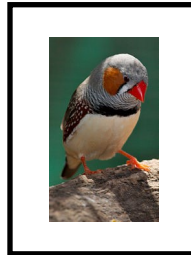
L'acquisition d'une langue est un processus difficile. Une des meilleures façons de réussir est d'engager un tuteur. Cette méthode permet l'apprentissage direct et limite les distractions. Habituellement, le tuteur est un expert dans la langue en question. Mais, pour ce qui est de l'apprentissage de la langue maternelle, le tuteur le plus utile s'avère être le parent d'un enfant.

Les bébés commencent à apprendre leur langue maternelle avant la naissance en acquérant une perspective sur la phonétique. Ensuite, ils comptent sur leurs parents pour leur fournir une variété de leçons pour améliorer leur capacité à communiquer. Cependant, toutes les méthodes ne sont pas efficaces et plusieurs paramètres tels que la fréquence, l'amplitude et le moment de la parole sont essentiels pour déterminer si l'enfant écouterait le langage, et en apprendrait éventuellement les sons.

Une équipe de chercheurs de l'Université McGill dirigée par le Dr Jon Sakata a publié une étude dans *Proceedings of the National Academy of Sciences* montrant comment et pourquoi l'apprentissage vocal est fortement influencé par un tutorat individualisé, face à face. Ils ont fait cette démonstration chez le pinson diamant mandarin, qui présente des similitudes remarquables aux humains en termes d'apprentissage vocal.

Le processus expérimental était le suivant : de jeunes pinsons âgés d'environ 6 semaines étaient placés dans l'une de deux situations. La première, dite de tutorat social, impliquait de placer les oiseaux dans une cage à côté d'une autre cage contenant un mâle adulte («tuteur»). La seconde, dite de tutorat passif, se déroulait dans une boîte insonorisée et

l'exposition aux chansons se produisait à l'aide d'un haut-parleur. L'expérience d'apprentissage avait lieu sur cinq jours après lesquels les oiseaux étaient logés individuellement pendant au moins deux mois pour permettre à leurs chansons de se développer. Les auteurs ont constaté que les chants adultes de jeunes ayant connu le tutorat social étaient plus semblables aux chansons de leur tuteur que celles des jeunes qui ont connu le tutorat passif, indiquant que le tutorat social était plus efficace. De plus, ils ont trouvé une relation très étroite entre l'attention et l'apprentissage des chansons; Les



jeunes qui étaient plus attentifs aux chansons de leurs tuteurs avaient un apprentissage nettement meilleur.

Un autre résultat intéressant de portait sur l'attention. Les tuteurs dirigeaient parfois leurs chansons vers les juvéniles, mais pas toujours. Les élèves, à leur tour, semblaient discerner entre les deux types de chanson.

En particulier, ils accordaient plus d'attention aux chansons qui leur étaient destinées. Les auteurs ont trouvé que des notes introductives étaient produites plus fréquemment pendant les chansons dirigées. D'un certain sens, les tuteurs semblaient inciter les élèves à faire attention. En outre, les sections de leçon, connues sous le nom de motifs, étaient plus espacées, donnant aux jeunes oiseaux l'occasion de les traiter et de les apprendre. En termes humains, ce ralentissement correspond au langage plus lent des adultes lorsqu'ils enseignent aux enfants. L'observation finale a été un changement dans le ton des chansons des tuteurs, qui était plus grave lorsque les tuteurs chantaient aux élèves. Cet observation reflète également le comportement humain, bien que dans notre cas, le ton devient habituellement plus aigu quand nous parlons aux

enfants.

Le groupe voulait savoir si leurs observations étaient uniques au tutorat. Ils ont mené la même expérience avec une seule différence. Au lieu des juvéniles, des femelles adultes étaient les membres de l'audience. Les Dans cette situation, les mâles ont produit plus de notes d'introduction, ce qui visait à attirer l'attention de la femelle. Mais quand ils chantaient des motifs, ils le faisait sans ralentissement, contrairement à leur comportement avec les jeunes.

Les auteurs ont ensuite étudié si le tutorat social avait des effets au niveau neurobiologique. Pour ce faire, ils ont soumis des oiseaux au tutorat, mais seulement pour quelques heures. L'équipe a ensuite examiné les cerveaux de ces étudiants dans l'espoir de voir une différence dans un facteur cellulaire particulier connue sous le nom *Early Growth Response Protein 1* (EGR-1). La protéine est impliquée dans le contrôle de la chanson et l'apprentissage chez les pinsons et pourrait également être importante dans la mémoire de reconnaissance chez les humains. Pour les auteurs, EGR-1 était le marqueur parfait pour suivre les progrès de l'éducation.

L'équipe a été particulièrement intéressée à regarder les neurones dans certaines parties du cerveau qui contrôlent l'attention puisque l'attention et l'apprentissage sont étroitement liés. Ils ont donc examiné l'expression d'EGR-1 dans les neurones du *locus coeruleus*, qui est responsable de l'attention, et dans la région tegmentale ventrale, qui est impliquée dans la récompense. Comme on pouvait s'y attendre, les juvéniles ayant un tutorat social avaient un niveau significativement plus élevé d'expression de l'EGR-1 dans les neurones des deux régions comparativement aux oiseaux qui recevaient un tutorat passif, ou aucun tutorat.

Cette étude offre une explication à l'importance de l'interaction sociale pour l'apprentissage d'une langue. En ayant un tuteur qui concentre ses efforts pour aider l'étudiant, le cerveau est activé de telle manière qu'il peut être en mesure d'acquérir et de conserver plus de connaissances. Cette étude montre pourquoi un tuteur est plus efficace que des dictionnaires, des manuels et des logiciels informatiques.

Jon Sakata,  
Ph.D.

Professeur  
agrégé McGill  
University



L'équipe du Dr

Jon Sakata utilise des outils neurophysiologiques, immunocytochimiques et neurochimiques pour révéler des mécanismes sous-jacents à l'apprentissage vocal, au contrôle moteur et au comportement social.

Ses recherches montrent que les interactions sociales favorisent et guident l'apprentissage vocal chez les oiseaux chanteurs et les humains.

Il s'intéresse également à la façon dont la structure et l'organisation des signaux vocaux varient selon les contextes sociaux, chez les oiseaux, les humains et les autres espèces.

En savoir plus sur le Dr Jon Sakata sur son site web:

<https://sakatasongbirdlab.wordpress.com>

# Le sommeil favorise-t-il la mémoire ?

Améliorer la mémoire est une quête qui semble sans fin. Parmi les techniques essayées au fil des siècles, notons le jeûne, l'activité physique intense et l'injection d'insuline. Il va sans dire qu'une idée originale n'est pas toujours efficace, ni nécessairement une bonne idée.

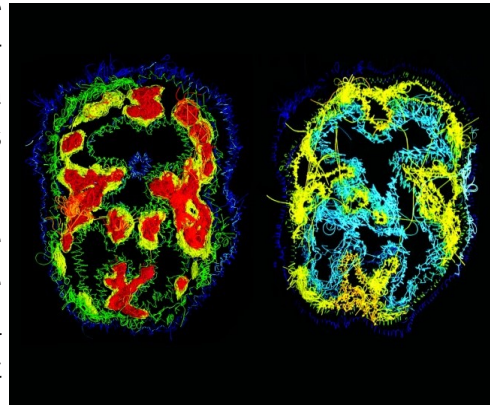
Toutes ces techniques, indépendamment de leur efficacité, ont une chose en commun. Elles stimulent tous une zone du cerveau responsable de catalyser la mémoire à long terme - l'hippocampe. Bien qu'il ne s'agisse pas du lieu d'entreposage des souvenirs, qui sont stockés dans tout le cerveau, cette zone est essentielle pour comprendre notre place dans l'environnement (la mémoire spatiale), et les événements autobiographiques (la mémoire épisodique).

Il existe un autre moyen d'améliorer la mémoire par stimulation de l'hippocampe. C'est le sommeil, et en particulier le sommeil paradoxal durant lequel les rêves se produisent habituellement. Pendant que notre corps se repose, notre cerveau révise nos expériences, les traite et les place dans notre réseau de neurones pour utilisation future, un processus appelé consolidation de la mémoire.

Le rôle du sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire a été présumé depuis plusieurs décennies, mais n'a jamais été prouvé. Les chercheurs ont démontré que la privation de sommeil diminuait la rétention des souvenirs, ainsi que la confiance en soi et l'humeur, mais le mécanisme sous-jacent n'était pas connu.

Des chercheurs de l'Université McGill, dirigés par le Dr Sylvain Williams, ont récemment révélé que le sommeil paradoxal peut en effet être défini comme la cause de la consolidation de la mémoire chez la souris. L'étude, qui a été publiée dans le journal *Science*, a également révélé la partie du cerveau qui pourrait être la clé de voûte pour consolider les souvenirs de souris.

Le groupe a étudié l'activité électrique dans l'hippocampe de souris. La cible de leur manipulation expérimentale était cependant une zone différente du cerveau connue sous le nom



Le cerveau durant le sommeil paradoxal

de septum médian. Des recherches antérieures avaient montré que les neurones de cette région sont reliés à l'hippocampe et libèrent le neurotransmetteur GABA pour générer un type particulier de courant électrique oscillant - connu sous le nom d'ondes thêta - pendant le sommeil paradoxal. L'équipe a théorisé que ces vagues seraient responsables de la consolidation de la mémoire et, ainsi, que le septum médian pourrait jouer un rôle causatif.

Afin de prouver ceci, les chercheurs ont utilisé une approche élégante impliquant la manipulation optogénétique des neurones du septum médian. Ces neurones ont été modifiés de façon à ce qu'une exposition à une lumière jaune les inhibe et, par conséquent, réduise la libération de GABA dans l'hippocampe.

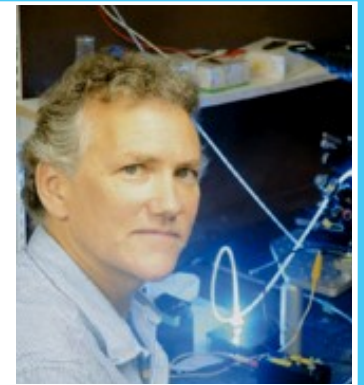
La première expérience a consisté à utiliser la lumière jaune pour bloquer la libération de GABA pendant le sommeil paradoxal. Comme prévu, la taille des ondes thêta dans

l'hippocampe a été significativement réduite. Ceci a prouvé que le septum médian était en effet responsable de la production de ondes thêta dans l'hippocampe. Mais ce n'était pas le but ultime des chercheurs.

La prochaine expérience est allée au cœur de leur théorie. Les souris ont été exposées à deux objets différents, puis on les a laissé dormir. Certaines des souris ont été traitées avec la lumière jaune pendant le sommeil paradoxal tandis que d'autres non; elles étaient des témoins. Le lendemain, les souris ont été retournés dans la cage mais un des objets avait bougé. Si l'hypothèse était correcte, les souris témoin allaient ignorer l'objet immobile - l'ayant déjà mémorisé. En revanche, les souris traitées avec de la lumière jaune exploreraient les deux objets comme s'ils étaient nouveaux. Les souris ont fait exactement comme prévu. L'inhibition des neurones du septum médian a entraîné un déficit de formation de mémoire.

Le groupe a ensuite fait d'autres études pour déterminer quels types d'expériences étaient sous un contrôle similaire. La peur et le rappel de souvenirs contextuels ont donné des résultats similaires. Toutefois, lorsqu'un test de rappel de signal a été fait, la lumière jaune n'a eu aucun effet. Ce dernier résultat était attendu car ce type de mémoire est contrôlé par une autre région du cerveau.

L'étude a prouvé la théorie des auteurs, au moins chez la souris. Des indices suggèrent que ces résultats pourraient aussi avoir une utilité dans le contexte humain. En stimulant les neurones du septum médian qui libèrent GABA, nous pourrions développer un moyen d'améliorer la mémoire pendant le sommeil. Bien que cet possibilité demeure loin dans le futur, cet espoir s'appuie aussi sur une étude récente, mais non liée, portant sur l'utilisation de la stimulation des ondes thêta chez les patients épileptiques. Dans cette étude, les volontaires ont noté non seulement une amélioration de leur condition, mais également une augmentation de la consolidation de leur mémoire.



Sylvain  
Williams,  
Ph.D.

Professeur,  
Université McGill

Chercheur,  
Centre de  
recherche de l'hôpital Douglas

Les souvenirs sont au cœur de notre identité personnelle. Pourtant, comment les souvenirs sont créés ou remémorés reste incomplètement compris. L'hippocampe, qui est le centre d'apprentissage et de mémoire du cerveau, contient des millions de neurones qui doivent se synchroniser efficacement pour que la mémoire puisse fonctionner. Lorsque les neurones se synchronisent, les rythmes cérébraux peuvent être enregistrés. Le laboratoire Williams vise à comprendre comment les différents types de neurones se synchronisent et participent à la génération de rythmes et de la mémoire.

Site web du Dr Sylvain William :  
<http://sylvainwilliams.ca/>

# Le volume du cerveau peut-il être contrôlé ?

C'est une expérience que la plupart d'entre nous avons vécu à un moment ou à un autre. Nous allumons la radio, le stéréo, la télévision et le volume est trop fort. Notre réaction est presque immédiate, combinant un mélange de frustration, d'impuissance, et un besoin de réduire le son. Heureusement, nous pouvons rapidement régler le cadran, le curseur ou la télécommande pour atteindre un niveau plus confortable.

Maintenant, imaginez que le contrôle soit fixé en permanence à un volume défini. Si le son est trop fort, vous devrez trouver des façons de faire à cette intrusion auditive. Ceci pourrait mener à la douleur, à l'irritabilité, et peut-être à une altération dans le comportement normal. Lorsque le son est trop fort, vous souffrez.

Ce scénario peut se produire chez certaines personnes atteintes d'autisme. Cependant, plutôt qu'une nuisance sonore, ils souffrent d'un déséquilibre dans le mouvement d'ions, qui comme une batterie produisent de petites quantités de charge électrique. Celles-ci agissent comme des signaux dans le cerveau, que l'on nomme transmissions excitatrices. Quand trop de ces excitations se produisent à la fois, l'harmonie de la fonction cérébrale se transforme en une cacophonie rendant le traitement correct impossible. Ceci se traduit par des symptômes comme des troubles de mémoire, un manque de compétences sociales et des actions répétitives, connues sous le nom de stéréotypie.

Comprendre comment le cerveau peut contrôler précisément le « volume » électrique n'est pas simple. C'est pourtant un défi qu'a relevé une équipe de chercheurs dirigés par les Drs

Steven Connor et Ann Marie Craig à l'Université de la Colombie-Britannique. Le groupe a découvert un contrôleur de volume potentiel pendant le développement. Selon ces recherches, publiées dans le journal *Neuron*, ce contrôle pourrait résider dans une protéine, connue sous l'abréviation de MDGA2.

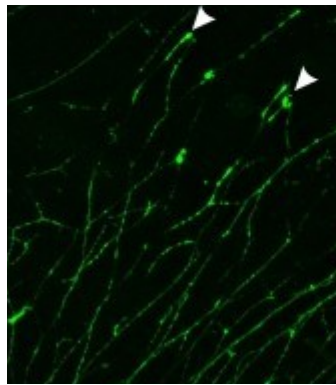
Dans le cerveau, il existe deux types de synapses responsables de la transmission électrique, les synapses excitatrices et les

synapses inhibitrices. Comme leur nom l'implique, ces structures contrôlent les niveaux de signal dans le cerveau. Chez les individus en bonne santé, il existe un équilibre entre les deux types de signaux. Pourtant, dans plusieurs cas de troubles du spectre autistique, il semble y avoir un décalage vers une trop grande quantité d'excitation. Ce déséquilibre est à la base de la recherche du groupe du Dr Craig.

Cette recherche a porté fruit en 2013 quand le groupe a identifié un groupe de protéines dont le nom est abrégé MDGA. Ils ont montré, dans des cultures de laboratoire, que l'une de ces protéines, MDGA1, supprimait le côté inhibiteur du contrôle de volume, suggérant que la suppression ou du moins la réduction de cette protéine pourrait provoquer un déséquilibre. Mais pour prouver ceci concrètement, ils devaient passer des cultures de laboratoire à la souris. Ces expériences leur ont réservé quelques surprises.

La première était la nécessité absolue d'une autre forme de MDGA, MDGA2. Sans cette protéine, les souris ne survivaient pas. Lorsque les souris n'avaient qu'une seule copie du gène,

MDGA2 sur des neurones





plutôt deux, comme on le voit chez les animaux normaux, elles produisaient moins de MDGA2, mais elles survivaient.

Une fois que le test sur ces souris a commencé, une deuxième surprise a émergé. En se basant sur leurs résultats de 2013, l'équipe s'attendait à ce qu'une réduction de MDGA2 entraîne une augmentation des transmissions inhibitrices. Ce ne fut pas le cas. Ils ont plutôt observé plus de signaux excitateurs. Lorsque l'équipe a examiné l'hippocampe, ils ont constaté que la densité des synapses excitatrices avait augmentée.

Pour être sûr que les résultats se produisaient en temps réel, l'équipe a utilisé des colorants fluorescents qui deviennent plus brillants lorsque les cellules sont actives, appelés colorants sensibles au voltage. Comme les résultats précédents le suggéraient, la quantité d'activité - le volume - dans le cerveau était plus élevé de façon marquée. Il y avait un degré plus élevé de connectivité fonctionnelle dans toute la surface corticale du cerveau. Ce phénomène avait aussi été observé chez les patients souffrant d'autisme lors de scan de cerveau par IRMf. L'étude a donc montré qu'un changement génétique entraînait un changement dramatique et généralisé de l'activité électrique du cerveau, qui ne se limitait pas à l'hippocampe. Une autre observation, attendue celle-là, était que ces souris avec une réduction de MDGA2 avaient de nombreux symptômes associés aux troubles du spectre autistique. Elles avaient des performances cognitives et des interactions sociales altérées, et faisaient des mouvements répétitifs.

À la base, cette étude a dévoilé comment une protéine particulière, MDGA2, pouvait être impliquée dans le développement de l'autisme. Les auteurs ont suggéré que ce modèle de souris pourrait servir pour des études sur le développement neurologique de l'autisme. La constatation qu'une seule protéine ait un tel contrôle sur le volume des transmissions électriques suggère que chaque molécule importe dans le cerveau en développement. Elle révèle également la fragilité générale du développement du cerveau. Même une altération mineure, qu'elle soit génétique ou environnementale, peut avoir des effets durables.

## Ann Marie Craig, Ph.D.



Professeure à  
l'Université de la  
Colombie-  
Britannique

Chaire de  
recherche du  
Canada en neurobiologie

La Dre Ann Marie Craig et son équipe s'intéressent à la façon dont les cellules nerveuses du cerveau établissent des connexions synaptiques et modifient les connexions avec l'expérience.

Cette recherche fondamentale a des implications directes pour les troubles psychiatriques. Plusieurs variantes génétiques sont liées aux troubles du spectre autistique et à la schizophrénie. Les études cellulaires, moléculaires et animales qu'ils développent contribuent à des thérapies rationnelles et efficaces pour ces troubles.

Voir le profil d'Ann-Marie Craig à UBC  
Neuroscience:

<http://neuroscience.ubc.ca/people/Craig>

# Comment le cerveau interprète-t-il le mouvement ?

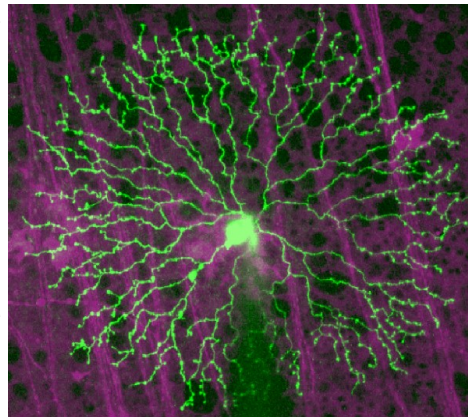
La plupart des gens prennent la détection du mouvement pour acquise. Nos yeux voient quelque chose qui bouge, et un signal est envoyé au cerveau pour nous en avertir. Malgré la simplicité de la tâche, les mécanismes sous-jacents à cette capacité sont incroyablement complexes. Ils ont été étudiés pendant plus de cinquante ans et ces circuits sont probablement parmi les mieux décrits du cerveau. Pourtant, les chercheurs n'ont pas encore tout découvert.

La rétine, qui se situe à l'arrière de l'œil, agit essentiellement comme un enregistreur et un traducteur pour les centres visuels supérieurs dans le cerveau. La lumière pénètre dans la pupille et, par un processus multicouches, les images complexes sont simplifiées et traduites en un code électrique binaire. Des circuits spécialisés de la rétine travaillant en parallèle sont utilisés pour encoder les différents aspects des scènes visuelles, comme la couleur, le mouvement et la forme. Pour accomplir cette tâche, une variété de types de cellules sont nécessaires, y compris:

- Les photorécepteurs, qui réagissent à la lumière
- Les cellules bipolaires, qui relient les photorécepteurs aux cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR);
- Les cellules amacrines inhibitrices, qui contrôlent les signaux des cellules bipolaires vers les CGR; et
- Les cellules ganglionnaires rétiniennes, abrégé CGR, qui fusionnent les signaux des cellules bipolaires et

amacrines pour créer un code binaire.

La direction des objets en mouvement est calculée par un ensemble de CGR, nommés cellules sensibles à la direction, qui ne répondent au mouvement que s'il se produit dans le sens de leur direction «préférée», alignée avec les axes cardinaux (N, S E ou O). La recherche des mécanismes de la détection de direction a révélé l'implication de trois neurotransmetteurs: le glutamate, l'acétylcholine (aussi appelée ACh) et l'acide gamma-aminobutyrique, abrégé GABA.



Une cellule amacrine starburst

Une grande partie de la capacité des CGR à coder la direction provient des signaux inhibiteurs évoqués dans les cellules lors de mouvement de sens nul, fournis par un groupe particulier de cellules amacrines, connues sous le nom de Starburst ou SAC. Cependant, les mêmes SAC qui produisent des signaux inhibiteurs requis pour la sélectivité de direction émettent également des signaux d'excitation, par la libération d'ACh. L'énigme de ce qui pourrait être décrit comme l'application du frein

et de l'accélérateur en même temps a confondu les chercheurs pendant plusieurs décennies. Une étude récente du Dr Gautam Awatramani et son équipe, à l'Université de Victoria, peut maintenant fournir une réponse à cette énigme de longue date.

L'équipe a étudié des rétines isolées de souris maintenues vivantes dans un plat en leur fournissant de l'oxygène et d'autres nutriments. Ce système leur permettait d'étudier les propriétés d'un circuit neural intact. Ils ont utilisé une méthode complexe de mesure utilisant des électrodes en verre finement

tirées pour mesurer les réponses électriques de cellules uniques. Ils pouvaient ainsi identifier les propriétés physiologiques des circuits codant la direction avec une résolution incroyable.

Dans ces conditions, les CGR continuaient de réagir sélectivement à une direction particulière et les SAC émettaient bien les signaux excitateurs et inhibiteurs nécessaires. Mais ils purent enfin voir comment les signaux de frein et d'accélérateur travaillaient ensemble. Il s'avère que la signalisation des SACs par les neurotransmetteurs ACh / GABA suivait un timing incroyablement précis. Pendant des mouvements dans des directions non préférées, les SAC émettaient de l'ACh et du GABA simultanément, conduisant à une inhibition nette des CGR. Mais quand la direction préférée était reconnue, les signaux ACh précédaient de quelques millisecondes les signaux GABA. Ce changement subtil mais efficace produisait une forte stimulation des CGR, et permettait ainsi de reconnaître la direction et le temps.

Le résultat fut controversé. L'idée que les SAC pourraient avoir un rôle clé dans le codage de direction allait à l'encontre d'une théorie émergente suggérant que les facteurs de sélectivité de direction étaient les cellules bipolaires. L'équipe d'Awatramani a dû utiliser des techniques d'optogénétique pour directement manipuler des SAC génétiquement modifiés en utilisant la lumière pour prouver leurs résultats de façon concluante. L'expérience impliquait d'abord le blocage des photorécepteurs et des cellules bipolaires avec des médicaments afin qu'ils n'émettent aucun signal; Dans ces conditions, si une direction était détectée et codée, elle devait venir des SAC, qui étaient génétiquement modifiés pour être sensibles à la lumière. Lorsqu'ils ont stimulé le réseau, les RGC ont répondu de manière sélective. L'expérience a été un succès, confirmant le rôle des SAC dans la détection de la direction.

Les résultats de cette étude publiés dans le *Journal Neuron* permettent de mieux comprendre la complexité de la détection de la direction et offrent un mécanisme permettant de concevoir des expériences futures. Cependant, à plus vaste échelle, les résultats suggèrent que la co-libération de GABA / ACh, tels qu'observé dans les SACs pourrait être un modèle parfait pour assurer l'inhibition/excitation haute fidélité dans d'autres parties du cerveau. Ceci pourrait constituer un modèle pour l'amélioration de la conception des réseaux informatiques, la fiabilité de l'Internet et même la résolution des appareils audiovisuels.



Gautam Awatramani, Ph.D.

Professeur agrégé, Université de Victoria

Les intérêts de recherche du Dr Gautam Awatramani portent sur les circuits impliqués dans deux systèmes sensoriels: ceux de la rétine et ceux du tronc cérébral auditif. Son laboratoire utilise une approche interdisciplinaire pour comprendre comment différents calculs neuronaux sont effectués au niveau du circuit et de la molécule.

En savoir plus sur Dr. Gautam Awatramani:

<https://www.uvic.ca/science/biology/people/faculty/facpages/awatramani.php>

# Pourquoi perçoit-on du mouvement quand il n'y en a pas ?

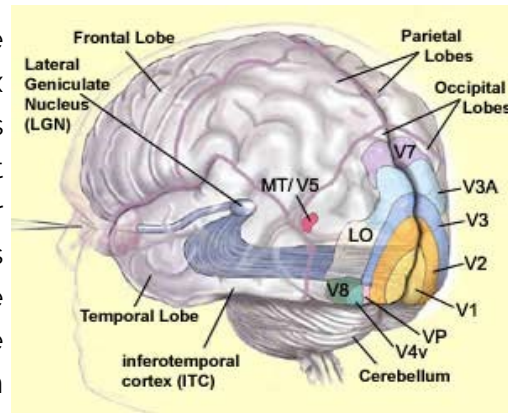
En 1834, alors qu'il marchait près du Loch Ness en Ecosse, l'éminent chercheur Robert Addams a rapporté un étrange phénomène. Comme il regardait les chutes de Foyers, il semblait voir les rochers bouger. Plus précisément, elles se déplaçaient dans le sens opposé de l'eau. Sachant que les pierres étaient immobiles, il se demanda comment ses yeux l'avaient trompé. Il conçut une théorie selon laquelle les yeux ont tendance à suivre le mouvement et peuvent donc indûment percevoir du mouvement dans des objets inertes.

Ce phénomène est connu sous le nom de *motion aftereffect*, ou MAE. Quand les yeux voient du mouvement pendant de longues périodes de temps, la personne s'adapte à cet état et peut transférer le mouvement sur d'autres objets. Au cours des 50 dernières années, plusieurs paramètres du MAE ont été déterminés. Deux des plus influents sont la taille et le contraste de l'objet en mouvement. Un contraste croissant entre l'objet et l'arrière-plan conduit à un plus grand MAE. Pourtant, en termes de taille, les petits objets semblaient avoir une plus grande influence que les plus grands. À mesure que l'objet grandit en taille et en contraste, la capacité de percevoir son mouvement - et donc de développer le MAE - est réduite. Ces derniers résultats ont été confirmés en utilisant le suivi de vitesse de l'oeil.

Malgré une compréhension extérieure de l'effet du mouvement sur la perception, on n'avait jusqu'à tout récemment que très peu d'informations sur le mécanisme neurologique sous-jacent.

Alors que plusieurs pensaient que cette perception se produisait uniquement à la rétine de l'œil, d'autres ont suggéré qu'il pourrait y avoir un rôle pour une partie du cerveau appelée région temporale moyenne du cortex visuel, en particulier la zone visuelle 5 (MT / V5).

Maintenant, nous sommes plus près de comprendre grâce aux Drs Liu D. Liu et Christopher Pack de l'Institut neurologique de Montréal de l'Université McGill. En collaboration avec Ralf



La région MT/V5

Haefner de l'Université de Rochester, ils ont documenté une des bases neurologiques de la perception visuelle du mouvement et vu comment elle pouvait être mal interprétée. Leurs résultats ont été publiés dans *eLife*

L'équipe a effectué ses études chez deux singes rhésus dont les mouvements oculaires et les fonctions cérébrales pouvaient être surveillés en temps réel en utilisant une combinaison de suivi oculaire infrarouge et d'enregistrements électrophysiologiques de la région MT/V5. Avant que les expériences ne

puissent commencer, les animaux ont été entraînés à fixer leur vision sur un point spécifique au milieu d'un écran. C'était le point de contrôle. Pour les expériences, à différents intervalles, le point de contrôle disparaissait, et un autre apparaissait dans une zone différente. Le singe suivait le point et des données sur le mouvement des yeux et l'activité des neurones ont été recueillies. Le test a été réalisé entre 20 et 40 fois pour donner une certaine signification statistique. Le test a été effectué à l'aide d'une variété de tailles de points et de contrastes afin de

déterminer comment ces paramètres affectaient la perception du mouvement.

Lorsque le test a été terminé, les chercheurs ont mené une série d'analyses de données pour corrélérer le mouvement des yeux avec l'activité des neurones. S'il y avait peu de corrélation entre le mouvement et la réponse neuronale, l'action était considérée comme du bruit. Avec ce système, ils pouvaient alors examiner les résultats et déterminer comment la taille et le contraste affectent la perception du mouvement. Tel qu'attendu, ils ont vu qu'une taille et un contraste plus grands menaient à une mauvaise perception du mouvement. Mais quand ils ont examiné comment le cerveau a contribué à cette découverte, l'équipe a trouvé des indices suggérant une fonction imprévue.

Le nombre de neurones actifs dans la région MT / V5 augmentait avec la taille de l'objet, mais l'emplacement de cette augmentation était limité aux zones associées au suivi optique de l'objet. Le résultat a été la production de signaux non sélectifs, également appelés bruit. En revanche, les neurones responsables de la détection de l'environnement n'ont pas émis de signaux aussi souvent que prévu. En conséquence, la capacité des singes à distinguer l'objet de son environnement a été entravée.

Les auteurs ont suggéré le mécanisme suivant pour expliquer le phénomène: quand la taille et la luminosité augmentait, un type de désensibilisation neuronale s'effectuait dans la région MT / V5 en raison d'une perception accrue de bruit. En réponse à ce bruit, les neurones responsables de percevoir l'environnement étaient moins actifs, menant à une suppression spatiale et à une perception amoindrie du mouvement. Essentiellement, les animaux étaient désensibilisés à l'objet. Ce type de suppression spatiale est également observée chez les personnes âgées et les personnes souffrant de schizophrénie, suggérant de nouvelles avenues de recherche.

L'étude peut aider à expliquer pourquoi Robert Addam a vu bouger des pierres qu'il savait immobiles. L'eau très grande et contrastée des chutes de Foyers a conduit à un déséquilibre dans l'activation des neurones de la région MT / V5 semblable à la désensibilisation. Avec la suppression spatiale venant compenser pour le bruit, le compromis serait d'assigner du mouvement à la zone environnante, soit les pierres, qui semblaient donc bouger.



Christopher Pack, Ph.D.

Professeur agrégé, Université McGill

Chercheur Senior FRQS

Christopher Pack cherche à obtenir une compréhension quantitative de la façon dont les différents aspects de l'activité neuronale se rapportent à la mémoire, à la perception et au comportement. Il s'intéresse particulièrement à la façon dont les sujets utilisent les mouvements oculaires pour explorer leur environnement.

En savoir plus sur son site:

<http://packlab.mcgill.ca/>

## Pourquoi certaines personnes ont-elles de la difficulté à jouer à « statue » ?

Au parc, un jeu populaire pour les enfants de tous âges est «statue». Le concept est assez simple. Un leader dit aux participants qu'ils sont libres de se déplacer jusqu'à ce que tout le monde soit invité à se figer. Ceux qui ne s'arrêtent pas soudainement sont éliminés et le jeu se poursuit. C'est une excellente façon d'apprendre à faire face aux stimuli environnementaux et à mieux contrôler ses capacités locomotrices. Mais c'est surtout une partie de plaisir.

Pour les neuroscientifiques, comprendre comment nous nous déplaçons dans l'environnement – la locomotion – et comment nous arrêtons, est une quête de plus d'un demi-siècle. Dans les années 1940, les chercheurs ont appris que l'un des quartiers généraux du mouvement se situait dans une région du tronc cérébral appelée formation réticulaire. Un examen plus approfondi dans les années 1960 a révélé un domaine spécifique au sein de cette formation consacrée à nous faire bouger. Cette région a été appelée la région locomotrice mésencéphalique (abrévié RLM).

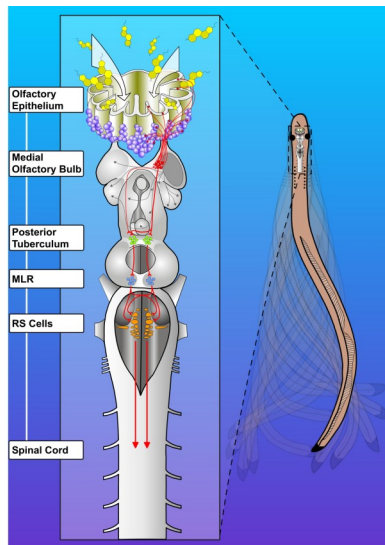
Les chercheurs devaient ensuite apprendre comment les cellules de cette région contrôlaient la locomotion. Malheureusement, en raison de la complexité du corps humain, trouver la réponse à cette question n'était tout simplement pas possible. Pour avoir une meilleure idée, un système nerveux beaucoup plus simple était requis. Les animaux de routine, comme les chats, les rats et les souris,

étaient aussi trop complexes. Les chercheurs devaient chercher encore plus loin dans l'arbre évolutif.

Finalement, l'animal optimal a été trouvé : la lamproie. C'est un petit poisson sans mâchoire avec un système nerveux pleinement fonctionnel qui semble être un ancêtre précoce du réseau nerveux humain. Il possède également la MLR, ce qui indique qu'il s'agit d'un bon modèle pour des études sur la

locomotion.

La recherche a pris quelques décennies, mais le Dr Réjean Dubuc à l'Université du Québec à Montréal a compris comment la lamproie commence à se déplacer (s'agissant d'un poisson, à nager). Ils ont trouvé deux types différents de locomotion chez la lamproie. La première, la locomotion sensorielle-évoquée, se fait en réponse à un stimulus, comme le toucher. Un signal sensoriel est intégré dans le tronc cérébral puis envoyé vers la moelle épinière pour produire un mouvement. Mais, la locomotion est aussi souvent initiée en réponse à des indices internes. C'est dans ces cas que le MLR entre en scène et envoie des signaux à la moelle épinière pour initier la locomotion.



Le système nerveux de la lamproie

Quant à ce qui contrôle l'étendue du mouvement, cette responsabilité tombe sur un groupe de cellules connues sous le nom de cellules réticulo-spinales (RS). Elles relient la formation réticulaire à la moelle épinière. La MLR fait des connexions avec ces cellules RS et leur envoie des signaux électriques. C'est à elles de décider comment traduire ces signaux en action. Dubuc a constaté que, comme un

commutateur de gradation, les cellules RS pouvaient interpréter l'intensité du signal MLR et ensuite contrôler l'intensité de la réponse locomotrice.

Les travaux du Dr Dubuc ont donc expliqué comment le mouvement débute, et le type de mouvement choisi, mais il restait encore une question sans réponse : comment s'arrête-t-il ? C'est ce que l'équipe du Dr Dubuc a récemment révélé dans le journal *Cell Reports*: une population spécifique de cellules RS est responsable du ralentissement, et éventuellement de l'arrêt de la locomotion.

Lorsque l'équipe du Dr Dubuc a examiné la population de cellules RS, ils ont réalisé que trois types différents d'activités étaient observables suite à la stimulation de la MLR. Ces activités étaient menées par des groupes distincts de cellules. Un groupe était activé au début du mouvement par rafale de décharge. Un autre ensemble maintenait le mouvement, répondant continuellement au signal de la MLR. Enfin, il y avait un groupe activé – également sous forme de rafale - pour arrêter le mouvement.

Ce qui intriguait l'équipe de Dubuc était la rafale qui se produisait à la fin de la stimulation, qui semblait être un signal d'arrêt. Lorsqu'on utilisait des produits chimiques pour stimuler ces «cellules d'arrêt» les lamproies cessaient de nager, ce qui suggère qu'elles étaient responsables de cet arrêt.

Les «cellules d'arrêt» produisaient leur rafale pendant la nage active, ce qui signifie que le signal d'arrêt n'a pas été immédiatement obéi par le reste du corps. Un temps était nécessaire pour réagir de façon appropriée. De plus, ces cellules n'étaient pas requises pour arrêter. Quand elles ont été inactivées, les lamproies réussissaient quand même à arrêter de nager bien que leur capacité était altérée. Cette dernière observation suggère que ces cellules ne sont peut-être pas les seules à contrôler l'arrêt; elles serviraient donc plutôt à accélérer l'arrêt.

Les résultats de cette étude révèlent un ensemble assez complexe d'actions nécessaires pour s'arrêter, en particulier en réponse aux signaux environnementaux. Pourtant, ces informations sont suffisantes pour fournir une excuse à quiconque perd au jeu de statue. Il suffit de blâmer les cellules RS de ne pas bien écouter la MLR. Certes, cette excuse ne sera pas suffisante pour vous ramener au jeu, mais elle engendrera certainement une discussion intéressante sur le banc que vous partagerez avec les autres qui ont également oublié de rester immobiles.

Réjean  
Dubuc,  
Ph.D.



Professeur,  
Université  
du Québec  
à Montréal

Professeur, Université de  
Montréal

La recherche du Dr Réjean Dubuc vise à comprendre les activités rythmiques telles que la locomotion et la respiration. En étudiant le système nerveux simple de la lamproie, son équipe acquiert une compréhension des connexions et des propriétés des neurones impliqués dans le mouvement. Ces découvertes aident à mieux comprendre les changements qui surviennent dans certains troubles tels que la maladie de Parkinson.

Voir le profil du Dr Réjean Dubuc :  
<http://www.sap.uqam.ca/kin/personnel/Dubuc.html>

# Comment le cerveau réagit-il à la famine ?

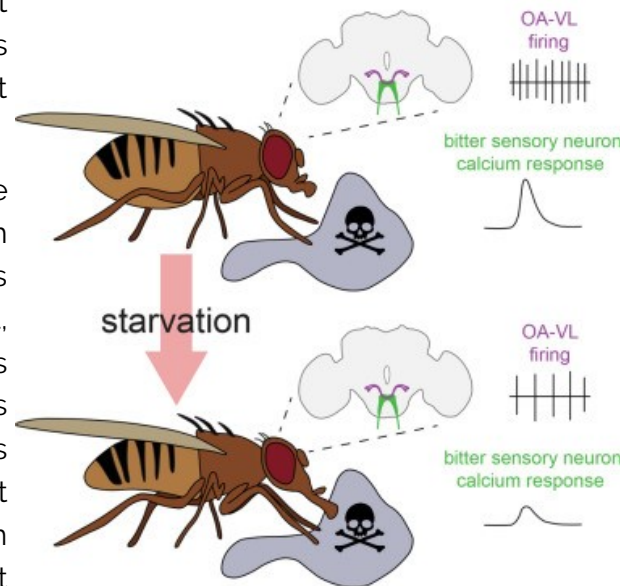
Si vous observez une télé-réalité de survie, comme «Survivorman» au Canada, vous réaliserez que la famine a un effet désastreux sur le corps. La personne devient faible, désorientée et commence à avoir envie de protéines. Chez les humains, cela est considéré comme normal, car nous sommes des omnivores. Pourtant, cet effet peut également être observé chez d'autres espèces, même si elles sont habituellement herbivores.

La mouche à fruits, *Drosophila melanogaster*, se nourrit principalement, comme son nom l'indique, de fruits en décomposition et des micro-organismes qui les habitent. Pourtant, quand cet insecte subit la famine, ses goûts changent. Après plusieurs jours sans nourriture, ces mouches deviennent carnivores et même cannibales. Ce changement dramatique dans le choix des aliments, bien qu'observé, n'est pas encore entièrement compris.

Une théorie suggère que les mécanismes neurologiques du goût de la mouche changeraient pendant la famine. Bien qu'il existe plusieurs types de goût différents, pour la mouche à fruits, le facteur décisif est l'amertume. Si un aliment est amer, il est normalement évité. Cependant, en période de famine, la perception de cette amertume pourrait être diminuée.

Une équipe de chercheurs de l'Université de la Colombie-Britannique, dirigée par le Dr Michael Gordon, a publié dans la

revue *Current Biology* une étude portant sur les récepteurs de goût amer pendant la famine. Leurs résultats confirment la théorie, mais le mécanisme sous-tendant la modification du goût est beaucoup plus complexe que l'on ne le croyait.



L'équipe s'est concentrée sur un groupe de neurones connus sous le nom de neurones récepteurs gustatifs, ou NRGs. Ceux-ci sont impliqués dans le goût et peuvent différencier entre un goût sucré et amer. Ces neurones se connectent à une zone du cerveau appelée zone sous-oesophagienne, ou SEZ. Quand une mouche détecte une saveur, les GRNs envoient un signal à la SEZ qui permet à la mouche de déterminer si le nutriment vaut la peine d'être mangé.

En période de famine, un changement se produit dans la transmission du goût. Les NRGs qui détectent le sucre sont plus actifs tandis que les NRGs qui détectent l'amertume le sont moins. La mouche est moins sensible à l'amertume en période de famine, ce qui peut permettre aux mouches de consommer des aliments non conventionnels.

L'équipe a d'abord voulu trouver les neurones responsables de ce changement. En utilisant des marqueurs fluorescents, ils ont pu identifier un groupe de neurones candidats se trouvant près des NRGs amers. Ce groupe, nommé OA-VLs (neurones octopaminergiques ventro-latéraux), produit deux



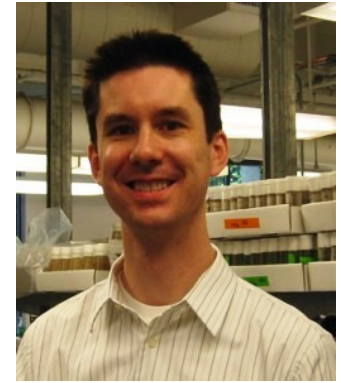
neurotransmetteurs appelés octopamine et tyramine. Les deux produits chimiques avaient été impliqués dans la réponse à la famine des mouches à fruits et ce groupe de neurones semblait donc être un excellent point de départ.

Tout d'abord, les chercheurs devaient déterminer si les OA-VLs pouvaient détecter le goût amer. Pour ce faire, l'équipe a modifié la capacité de ces neurones à envoyer des signaux aux NRGs. Lorsque les signaux ont été inhibés, les mouches ont perdu leur aversion pour les produits amers, tout comme les mouches qui avaient été affamés. Cela suggère qu'il y avait effectivement un lien entre le l'OA-VL et les NRGs.

L'équipe voulut ensuite déterminer s'il s'agissait d'un effet indirect ou direct. Ils voulaient savoir si les clés de cette modification de goût étaient l'octopamine et la tyramine. Ils ont testé ceci en administrant ces produits chimiques directement dans le cerveau de la mouche. Comme prévu, l'addition de ces composés a rétabli la sensibilité amère, même pendant la famine. Cependant, les composés n'ont pas rendu les mouches bien nourries plus sensibles à l'amertume. Ces résultats suggèrent que l'effet de ces neurotransmetteurs reflètent l'état de famine.

Les résultats de cette étude révèlent un processus remarquable de désensibilisation au goût amer. Au lieu d'être contrôlé par les NRG eux-mêmes, l'effet est régi par les OA-VLs par la sécrétion d'octopamine et de tyramine. Pendant la famine, l'effet des neurotransmetteurs, et la sensibilité à l'amertume, est diminué. Cela permet à la mouche de se nourrir à plus de sources, peu importe son goût, afin de puiser des quantités suffisantes de nutriments pour survivre. Une fois la mouche correctement alimentée, la sensibilité amère revient à la normale.

Les effets de la famine sont intenses et cette étude montre que le cerveau peut mener une mouche à fruits à manger des aliments non conventionnels. Mais cela ne devrait pas être une surprise. Que vous soyez un humain ou une mouche, quand la situation est grave, on a de bonnes raisons de croire qu'un individu pourrait manger n'importe quoi pour survivre.



Michael  
Gordon,  
Ph.D.

Professeur  
agrégé,  
University of  
British  
Columbia

Le sens du goût fournit aux animaux des informations essentielles sur l'adéquation nutritionnelle des aliments. Le laboratoire de Michael Gordon utilise le puissant modèle de modèle de la mouche à fruits pour comprendre comment les circuits neuronaux traitent l'information de goût et contrôlent le comportement alimentaire.

Le laboratoire de Gordon utilise également l'alimentation et d'autres circuits moteurs pour sonder le contrôle du développement neuronal.

Apprenez-en plus sur le site web du laboratoire Gordon:

<http://www.zoology.ubc.ca/~gordon/>

## D'où vient la soif avant le sommeil ?

Sentez-vous souvent une petite soif juste avant d'aller au lit? C'est un phénomène courant, bien qu'on n'en connaisse pas bien la cause. Ceci a malheureusement conduit à un débat assez large sur les avantages et les risques potentiels pour la santé de prendre une petite gorgée avant le sommeil.

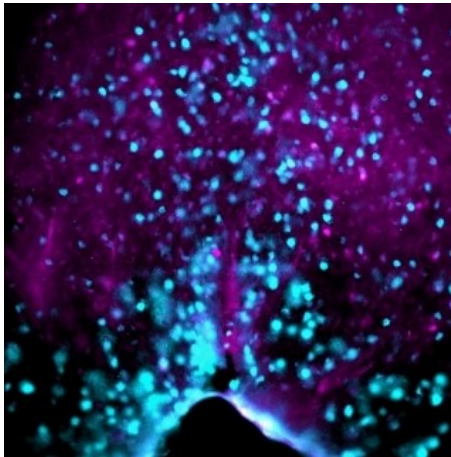
Au fil des ans, certains chercheurs ont suggéré que l'envie de boire répondait à un besoin physiologique, dû à une température corporelle élevée ou à une faible concentration d'eau dans le sang. D'autres ont suggéré que cette soif avait une cause psychologique plutôt que biologique, et qu'elle augmentait les chances de sommeil paradoxal et de rêve. D'autres encore n'y voit aucun avantage pour la santé. Après tout, boire juste avant le sommeil augmente votre chance de devoir vous lever pendant la nuit pour visiter la salle de bain.

Pour un groupe de chercheurs de l'Université McGill dirigé par le Dr Charles Bourque, aucun de ces arguments ne semblait correct. Ils pensaient qu'il devait y avoir une raison neurologique pour expliquer cette soif précédant le sommeil. Ils ont décidé d'explorer ce trait chez les souris dans l'espoir de trouver le mécanisme expliquant la soif nocturne. Leur découverte, qui a été publiée dans la revue *Nature*, a révélé la raison de ce processus qui pourrait être plus important que l'on ne le croyait.

La première étape consistait à déterminer si la soif répondait simplement à un besoin physiologique. Ils ont fait ceci en contrôlant strictement l'alimentation des souris et en surveillant les divers signes vitaux tels que la température, la salinité du

sang et la concentration d'eau dans le sang. Des variations dans ces facteurs n'affectaient pas la consommation d'eau. Tous les animaux allaient boire juste avant de se coucher.

Pour éliminer la théorie de la motivation psychologique, l'équipe a exploré des zones du cerveau responsables de ce besoin d'hydratation. Ce n'était pas si difficile car ils savaient déjà quelle région tester. On l'appelle l'*organum vasculosum lamina terminalis*, ou OVLT. C'est une petite structure en forme de perle près de l'hypothalamus qui est responsable de la soif. De plus, cette zone n'a aucune implication dans la production de rêves.



Neurones de la soif

L'équipe a examiné l'activité de l'OVLT pendant la veille normale, qu'ils ont appelée la période basale; et juste avant le coucher, appelée la période d'anticipation. Comme prévu, l'OVLT était plus actif juste avant le coucher. Cela signifiait que l'envie d'hydratation avait peu à voir avec les rêves et était plutôt contrôlé par un autre facteur.

Pour les auteurs, la cause la plus probable de cette soif soudaine était une molécule appelée vasopressine. Cette molécule est impliquée dans la rétention d'eau et agit comme neurotransmetteur dans le cerveau. Les chercheurs avaient également une idée de la région du cerveau qui pourrait être responsable. Il s'agissait du Noyau Suprachiasmatique, ou NSC. On sait que cette zone est impliquée dans le rythme circadien et contient des neurones à vasopressine.

Lorsque l'équipe a examiné l'activité électrique des neurones à vasopressine dans le NSC, ils ont vu, comme prévu, une augmentation de cette activité pendant la période d'anticipation par rapport à la période basale. Cette observation suggère qu'il y avait un lien entre le SCN et l'OVLT et que la vasopressine pourrait servir de signal entre les deux régions. Pour déterminer si la vasopressine avait en effet ce rôle, l'équipe a utilisé une approche optogénétique pour modifier la libération de la vasopressine. Ils ont observé que lorsqu'ils augmentaient les niveaux de vasopressine, les souris buvaient plus pendant la période d'anticipation. Mais quand ils bloquaient la vasopressine, le comportement des animaux ne changeait pas par rapport au niveau de base.

Ayant presque entièrement révélé le mécanisme, il ne leur restait qu'une dernière expérience à effectuer. Ils ont éliminé le récepteur de vasopressine actif, connu sous le nom de vasopressine 1a récepteur, ou V1aR. Quand ils ont fait ceci, la consommation d'eau n'a pas augmenté pendant la période d'anticipation par rapport à la période de base.

L'étude révèle comment cette soif avant le coucher se produit, du moins chez la souris. Lorsque le corps commence à anticiper la période de sommeil, le NSC envoie de la vasopressine à l'OVLT. Une fois rendue, l'hormone agit comme un neurotransmetteur, en se liant au V1aR pour activer les neurones dans cette zone. Quand ils sont excités, ils envoient des signaux pour initier la réponse de soif.

Pour ce qui est de la raison de cette soif, les données montrent qu'en l'absence de consommation d'eau, les souris se déshydratent pendant la nuit. Il reste à déterminer si cela est vrai pour les humains. Malgré tout, cette étude offre un aperçu fascinant de l'impressionnante gamme d'activités cérébrales. Dans ce cas, le cerveau - à l'aide de l'horloge biologique - peut prédire des troubles physiologiques à venir et prendre des mesures préventives pour éviter le déséquilibre.

Avec plus de recherches telles que celles du Dr Bourque, nous acquérons une meilleure vision des merveilles encore inconnues du cerveau. Et elles pourraient aussi nous permettre de profiter d'une bonne nuit de sommeil.

Charles  
Bourque,  
Ph.D.

Professeur  
James  
McGill,  
Université  
McGill



Le Dr Charles Bourque et son équipe étudient comment le cerveau surveille l'hydratation du corps, les niveaux de sel et la température. Des défauts dans l'équilibre des fluides corporels sont présents dans de nombreuses affections cliniques aiguës, y compris l'overdose de drogue, l'insuffisance cardiaque, la septicémie et les lésions cérébrales traumatiques, et ils peuvent être mortels. De plus, des changements dans l'équilibre osmotique expliquent probablement le lien entre une trop grande consommation de sel et l'hypertension.

Apprenez-en plus sur le site web de Charles Bourque

<http://bourquelab.mcgill.ca/>

# Comment déterminer la destinée d'une cellule souche ?

La mort est une partie normale du cycle de vie des cellules. Quand la mort est programmée, elle a même un nom: l'apoptose. Au fil des ans, les chercheurs ont appris comment le processus se produit et son importance dans la santé globale.

L'une des premières étapes de l'apoptose implique les mitochondries, qui sont des structures à l'intérieur des cellules qui sont responsables de la production d'énergie. Mais quand vient l'heure de la fin, cette structure commence à se décomposer en fragments. Cette décomposition incite la cellule à fabriquer des protéines responsables de sa déconstruction. Un autre type de molécules, appelées espèces réactives de l'oxygène (ERO), sont également formées. Ces molécules recherchent les protéines et les endommagent avec une redoutable efficacité.

La fragmentation des mitochondries est un signe révélateur du destin d'une cellule. Pourtant, la mort n'est pas la seule issue. Pour un groupe particulier de cellules appelées cellules souches neuronales, il peut y avoir une autre option: changer de destin. Cette révélation vient d'une étude récente d'une équipe de recherche de l'Université d'Ottawa dirigée par Ruth Slack et sa stagiaire postdoctorale, Mireille Khacho. Elles ont récemment publié leurs observations dans la revue *Cell Stem Cell*.

Les cellules souches sont à la base de la vie, puisqu'elles sont la première génération de tous les types de cellules du corps.

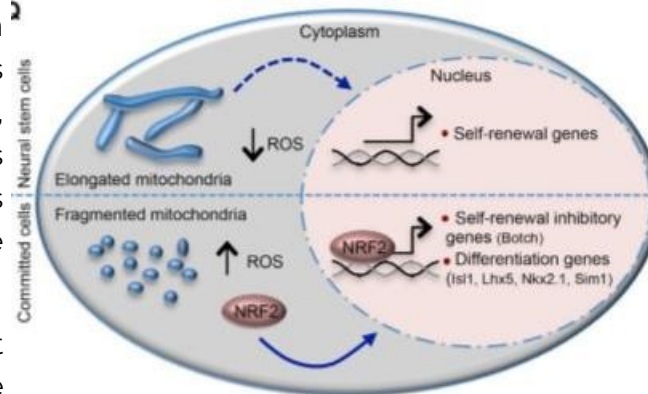
Elles se multiplient dans un processus connu sous le nom de prolifération. Mais, quand elles reçoivent les signaux appropriés, elles changent d'identité, se transforment – se différencient – en différents types de cellules tels que les cellules des os, de la peau, des muscles, en cellules immunitaires, et, dans le cas des cellules souches neuronales, en cellule constituant les nerfs. Cette transformation permet de produire toutes les cellules dont nous avons besoin pour rester en vie.

Normalement, la population de cellules souches qui prolifèrent reste stable, mais quand nous vieillissons, leur nombre diminue. Au fur à mesure que ceci arrive, la capacité du corps à se renouveler diminue et l'impact des dommages sur les cellules vivantes ont tendance à s'additionner. Le groupe de Slack a donc visé à comprendre le mécanisme sous-jacent cette perte.

Le groupe a mené ses expériences sur des souris. Dans un premier temps, l'équipe a choisi d'examiner les effets de la fragmentation mitochondriale et de la

formation des ERO dans les embryons au cours du développement du cerveau. L'équipe voulait observer comment ces cellules réagiraient à ces signaux, habituellement associés à la mort.

Comme prévu, les cellules souches qui proliféraient avaient une structure mitochondriale intacte. Cependant, les cellules souches ayant des mitochondries fragmentées ne mouraient pas comme on pourrait pu s'y attendre. Au lieu de cela, elles se



How Stem Cells Commit To Change

différentiaient. Pour s'assurer que cette observation soit représentative de la réalité, l'équipe a utilisé des souris génétiquement modifiées qui ne produisent que des formes fragmentées de mitochondrie. Les cellules souches de ces souris se sont aussi différenciées.

En cherchant ce qui avait pu contribuer à cette étrange résultat, l'équipe a trouvé que les ERO jouaient un rôle majeur. Contrairement à ce qui se produit lors de l'apoptose normale, les taux d'ERO n'ont augmenté que modérément, mais ceci était suffisant pour envoyer un signal indiquant un changement de destin cellulaire.

Pour avoir une meilleure compréhension de ce phénomène, le groupe a ensuite examiné l'expression des gènes. Ils ont trouvé que l'expression d'un gène particulier, encodant un facteur nucléaire nommé erythroid-derived 2, et abrégé Nrf2, avait augmenté. Le gène est connu comme un gène de réponse au stress oxydatif et est normalement exprimé pour diminuer les niveaux trop élevés d'ERO. Plus les niveaux d'expression de Nrf2 augmentaient, plus la possibilité de différenciation augmentait.

Comme tous ces résultats avaient été obtenus chez des embryons, l'équipe a ensuite étudié des animaux ayant atteint la maturité. Ils ont donc déclenché le processus de fragmentation des mitochondries dans les cellules souches neurales d'animaux âgés de 6 semaines. En quelques semaines, les souris ont commencé à présenter des troubles d'apprentissage. La perte de cellules souches adultes a donc eu des conséquences au niveau comportemental.

Cette étude décrit une perspective plutôt intéressante sur le vieillissement du cerveau. Au fur et à mesure que la fragmentation se produit, les cellules souches sont appelées à se différencier, diminuant ainsi le nombre de cellules souches restantes. En conséquence, il y a moins de possibilités de renouvellement en cas de dommages. Dans le contexte de la santé du cerveau, ceci pourrait se traduire par un risque plus élevé de maladies neurodégénératives.

L'étude ouvre également la porte à des nouvelles options thérapeutiques, comme par exemple une exploration des antioxydants pour réduire les niveaux d'ERO lors de la fragmentation des mitochondries. Ces composés pourraient aider à préserver la population de cellules souches tout au long de notre vie et ainsi conjurer la maladie.



Ruth Slack, Ph.D.

Professeure, Université d'Ottawa

Le laboratoire de Ruth Slack étudie la régénération neuronale. Son équipe étudie des mécanismes qui régulent l'entretien des cellules souches, la neurogénèse ainsi que la survie neuronale dans le cerveau adulte. À long terme, ses intérêts de recherche impliquent l'identification de stratégies pour le traitement des lésions cérébrales aiguës et des maladies neurodégénératives.

Visitez son site web:

<http://www.med.uottawa.ca/ruthslack/eng/index.html>

# Les cellules souches ont-elles un langage secret ?

Qu'est-ce qui détermine la destinée d'une cellule souche? Les recherches menées au cours des quatre dernières décennies ont révélé qu'il n'y a pas de réponse facile à cette question. Par exemple, dans le cerveau, les cellules souches de l'embryon produisent tous les différents types de cellules à des moments définis et en quantités précises. Si les cellules souches sont perturbées et ne sont plus en mesure de produire ces types cellulaires, des troubles neuropsychiatriques et du développement peuvent se développer.

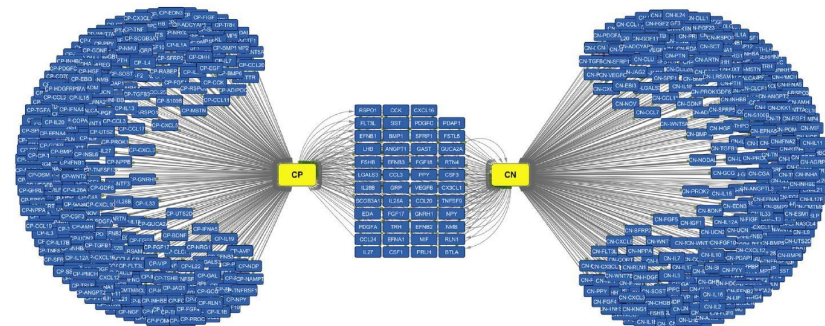
Les cellules souches reçoivent des signaux provenant d'autres types de cellules, des vaisseaux sanguins et du liquide céphalorachidien et elles produisent même des signaux elles-mêmes. Ceci soulève en soi de nombreuses questions. Quels sont ces signaux? Combien y en a-t-il? Comment une cellule souche décide-t-elle de répondre à un signal et non à un autre? Et comment cela peut-il se produire de manière coordonnée pour assurer la bonne communication dans le cerveau?

Pour construire un réseau de communication, une équipe de chercheurs à l'hôpital SickKids dirigée par les Drs Freda Miller et David Kaplan ont identifié des signaux produits par des cellules souches et des neurones dans l'embryon de souris. Ils ont utilisé l'analyse d'expression génique - également connue sous le nom de transcriptomique - ainsi que l'équivalent protéique, la protéomique, pour identifier les récepteurs de surface cellulaire. Puis, en utilisant la bioinformatique, ils ont combiné ces données pour construire un réseau et prédire quels signaux sont nécessaires pour que les cellules souches produisent des neurones. Leurs résultats, publiés dans la revue *Neuron*, révèlent une diversité inattendue de signaux.

Les auteurs ont découvert que les cellules souches sont exposées à des centaines de signaux (également appelés ligands) dans le cerveau en développement. Ils ont trouvé, cependant, que les cellules souches n'avaient des récepteurs que pour environ 32 de ces ligands. Après l'identification de ces 32 protéines, ils ont généré un réseau de communication qui leur a permis de prédire les ligands qui avaient le potentiel de convaincre les cellules souches de devenir des neurones. Avec cette information en main, l'équipe est retournée au laboratoire afin de tester combien de combinaisons ligand-récepteur pourraient être considérées, en un mot, proneurogène. Ils n'ont pas eu à les tester toutes, puisque plusieurs avaient déjà été étudiées dans d'autres laboratoires et d'autres n'étaient pas fonctionnelles au cours de la phase d'embryogenèse étudiée. Ceci a réduit le nombre de combinaisons à seulement huit possibilités.

Les prochaines étapes étaient relativement simples. Des cultures de cellules précurseurs neurales ont été exposées aux différents facteurs et ont ensuite été examinées pour tout changement dans la capacité des cellules souches à générer

Réseau de communication des cellules souches



des neurones. Trois nouveaux facteurs neurogène ont ainsi été identifié : la neurturine, le facteur neurotrophique dérivé de la glie, aussi appelé GDNF, et l'interféron gamma, un modulateur des réponses immunitaires.

Après avoir réduit le nombre à seulement trois, il était temps de revenir au modèle de souris. Cette fois, l'équipe a testé si l'injection des trois ligands dans le cerveau embryonnaire pourrait favoriser la formation de neurones à partir de cellules souches. Mais ils voulaient aussi savoir s'ils pouvaient bloquer la fonction de ces ligands en utilisant des anticorps. Comme prévu, lorsque les ligands ont été introduits dans des cerveaux de souris embryonnaires entre le jour 13 et 14 - un temps critique dans le développement du cerveau - plus de neurones ont été produites, et les anticorps ont inhibé la génération de neurones.

Pour renforcer cette observation, l'équipe a retiré génétiquement ces récepteurs pour voir s'ils pouvaient bloquer l'effet. Comme prévu, l'augmentation n'a plus été observée. Ces trois combinaisons ligand-récepteur se sont révélées proneurogènes.

En plus de révéler encore plus d'informations sur la façon dont les cellules souches produisent des neurones, cette étude offre également un aperçu de la puissance des approches de la biologie des systèmes pour identifier les facteurs importants pour le développement des cellules souches. Mais cette étude montre également l'importance de comprendre les réseaux de communication pour le développement. L'identification de l'interféron gamma est une surprise puisqu'elle est principalement associée aux réponses immunitaires. Pourtant, la molécule avait un effet significatif. En soi, ceci révèle la puissance du développement des réseaux de communication pour tous les types de cellules durant le développement et dans le cerveau adulte.

À mesure que nous obtiendrons plus d'information sur les réseaux de communication, nous comprendrons mieux ce qui se passe au niveau microscopique au cours du développement et pendant des activités cérébrales telles que l'apprentissage. Et nous pourrons peut-être même comprendre ce qui se passe au cours du vieillissement, lorsque le cerveau est blessé ou qu'il subit une neurodégénérescence. Des connaissances qui permettraient de développer de nouveaux moyens de traitement et de guérison.



Freda Miller, Ph.D.

Professeure, Université de Toronto  
Chercheuse Senior, SickKids  
Hospital

Chaire de recherche du Canada en  
neurobiologie du développement

Chercheuse internationale -  
Institut médical Howard Hughes

Freda Miller étudie les cellules  
souches neurales et dermiques, la  
croissance neuronale, la survie et  
la mort programmée des cellules.

Voir le profil de Freda Miller à  
SickKids:

[http://www.sickkids.ca/  
AboutSickKids/Directory/People/  
M/Freda-Miller.html](http://www.sickkids.ca/AboutSickKids/Directory/People/M/Freda-Miller.html)

# La sclérose en plaque a-t-elle une cause génétique ?

Imaginez perdre le contrôle de votre fonction nerveuse. Vous pourriez ressentir des engourdissements et de la faiblesse dans vos bras et vos jambes. Vous pourriez avoir de la difficulté à parler ou à voir. Des tics et des tremblements pourraient vous affliger. Vous deviendriez même plus à risque de dépression. Ce ne sont là que quelques-uns des symptômes de la sclérose en plaques, ou SEP. Cette condition affecte plus de deux millions de personnes dans le monde et diminue significativement la qualité de vie d'une personne. Et le pire dans tout ça, c'est qu'il est dû à un système du corps qui se retourne contre nous.

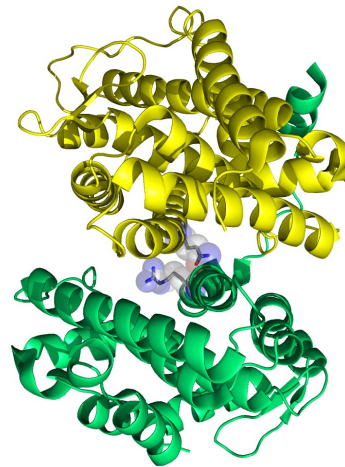
Le système immunitaire est notre défense naturelle contre les pathogènes et les toxines. L'exposition à ces envahisseurs conduit à une réponse pour neutraliser la menace. Pourtant, dans certains cas, le système immunitaire s'égare et se retourne contre nous. Les troupes commencent à cibler et à tuer nos propres cellules. Cette condition, connue sous le nom d'auto-immunité, peut conduire à différentes maladies, dépendant des cellules ciblées. Dans le cas de la SEP, cette cible est la gaine de myéline qui protège les nerfs et maintient leur signal et leur fonction.

L'identification des déclencheurs de l'auto-immunité n'est pas une tâche facile, en particulier pour la SEP. Des recherches ont suggéré que des facteurs environnementaux, comme une infection ou le tabagisme pourrait déclencher cette réponse. Ces recherches ont montré des corrélations, mais aucune relation cause à effet réelle n'a

été prouvée.

Un nombre presque égal d'études ont cherché à l'interne pour trouver une cause, dans notre code génétique. Plusieurs gènes ont été étudiés pour leur rôle potentiel dans l'apparition de la maladie. Les résultats montrent qu'un seul changement génétique peut souvent augmenter le risque de maladie.

On a identifié jusqu'à maintenant plus d'une douzaine de gènes capables de contribuer à la maladie. Certains, comme l'antigène leucocytaire humain et la protéine de capteur immunologique CD45, sont attendus, puisqu'ils jouent un rôle dans l'immunité. D'autres, comme le récepteur de la vitamine D, sont plus surprenants.



Protéine Nr1H3 avec mutation

Maintenant, il y a un nouveau gène à mettre sur la liste. Officiellement appelée sous-famille de récepteurs nucléaires 1, groupe H, membre 3, on la connaît aussi sous l'acronyme NR1H3. Elle a été identifiée par un groupe à l'Université de la Colombie-Britannique, dirigé par les Drs Weihong Song et Carles Vilariño-Güell. Leur découverte, publiée dans le journal *Neuron*, révèle la complexité croissante de la SEP et montre l'utilité de d'explorer plus largement le code

génétique.

Le groupe voulait acquérir une perspective sur une forme héréditaire de la maladie, la sclérose en plaques familiale. Ils ont acquis des échantillons de neuf individus d'une famille,



étalés sur trois générations. Cinq d'entre eux avaient déjà reçu un diagnostic de SEP alors que les autres étaient utilisés comme témoins négatifs. Une fois les échantillons acquis, l'ADN a été séquencé pour détecter tout signe de changement génétique. Ce n'était pas une tâche facile car l'équipe a découvert plus de 47 000 variantes différentes de gènes. Toutefois, un examen plus approfondi de ces changements a permis à l'équipe de déterminer lesquels auraient un impact sur la fonction cellulaire. Ce qui a réduit leur nombre à 37.

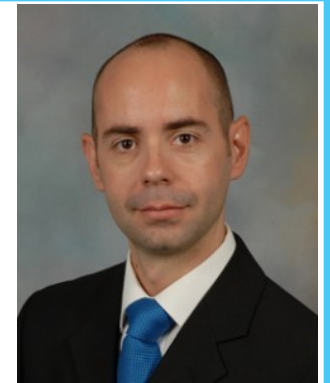
La prochaine étape était de déterminer si l'un des 37 changements était associé à la maladie. Ils ont trouvé que 33 ne l'étaient pas. Il ne restait donc que quatre options possibles, mais une seule variante semblait plus présente chez ceux qui souffraient de SEP. Il s'agissait d'une mutation de NR1H3, désignée p.Arg415Gln, et qui, selon l'équipe, pourrait être la cause de nombreux problèmes.

Le groupe a effectué des essais en laboratoire pour déterminer si la mutation p.Arg415Gln provoquait un changement dans la fonction cellulaire. Leur étude a montré que la mutation affectait la façon dont la protéine pouvait réguler l'expression d'autres gènes. Cette dysrégulation a affecté de nombreuses voies biologiques, notamment le métabolisme du cholestérol, qui est important pour le bon développement de la gaine protectrice de myéline. Ce changement a empêché la formation de gènes responsables du transport, de la dégradation et de l'élimination du cholestérol. La mutation a également affecté la production de protéines immunologiques, ce qui a conduit à une réduction de la capacité de la cellule à prévenir l'inflammation. Cet effet entraînerait une aggravation des symptômes à mesure que la maladie progresse.

Cette étude révèle comment un seul changement génétique peut avoir des effets potentiellement drastiques sur l'ensemble du corps. Pour les auteurs, l'identification de cette mutation offre une opportunité de traitement. Cette étude montre comment l'analyse génétique au sein des familles peut aider à mieux comprendre les maladies comme la SEP et déterminer des façons de réduire les symptômes, et ainsi améliorer la qualité de vie de ceux qui souffrent.

## Carles Vilariño- Güell, Ph.D.

Professeur  
adjoint,  
Université de la  
Colombie-  
Britannique



Chaire de recherche du Canada en  
caractérisation moléculaire des  
maladies neurologiques

La recherche de Vilariño-Güell pour identifier les gènes et les mutations impliqués dans le développement de la sclérose en plaque a conduit à de meilleurs outils de diagnostic et des modèles pour étudier les processus cellulaires causant la maladie. Il contribue également au développement de nouvelles thérapies pour le traitement de la sclérose en plaques, et sa prévention dans les générations futures.

En savoir plus sur le site web MS  
genetics:

<http://msgeneticslab.med.ubc.ca/>

# Pouvons-nous reconnecter le système nerveux ?

Imaginez réparer les moelles épinières et cerveaux blessés. Plusieurs croiront que cet objectif relève de la science-fiction, mais c'est pourtant le but que des chercheurs à travers le monde visent. Ils ont développé et testé des moyens de rebâtir le système nerveux et de restaurer sa fonction. Certains ont même eu du succès dans le laboratoire.

Une de ces méthodes a été publiée dans le *Journal of neuroscience*, par un groupe de scientifiques mené par Peter Grutter de l'université McGill. Ils ont trouvé un moyen d'améliorer la réparation des neurones en utilisant une méthode de microchirurgie. En utilisant une combinaison de micro-outils – en fait, des nano-outils – ces chercheurs ont découvert qu'ils pouvaient contrôler le processus de régénération mécaniquement et ainsi améliorer la probabilité de retrouver une fonction neuronale adéquate après une blessure.

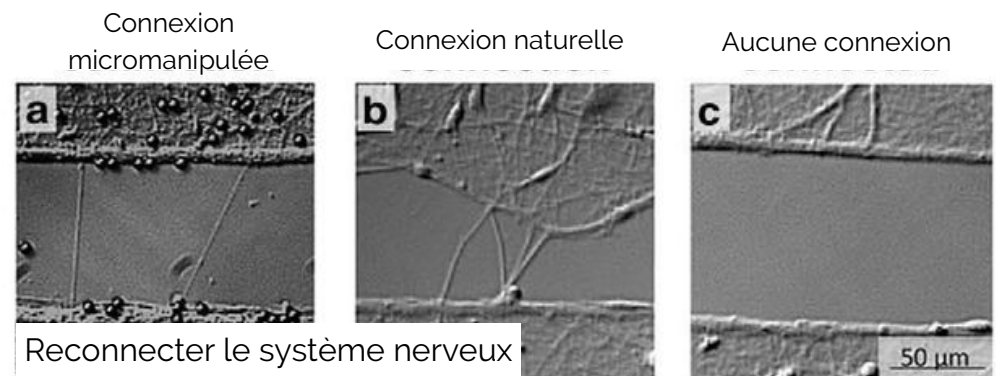
Le processus n'a pas été facile car les chercheurs ont dû utiliser quelques-unes des techniques les plus sophistiquées disponibles, telles que la micromanipulation, la microfabrication, et la microscopie à force atomique, qui permet de visualiser des régions aussi petites que 10 milliardième de mètre. L'équipe s'est également appuyé sur des recherches qui se sont échelonnées sur presque trente ans pour le faire fonctionner. En tout, le processus représente des décennies d'essais et erreurs pour atteindre cette étape critique.

La première étape de la méthode nécessitait l'utilisation de neurones vivants. Pour y arriver, l'équipe a pris des neurones de l'hippocampe de rats embryonnaires et les ont cultivés

en laboratoire. Mais plutôt que d'utiliser des boîtes de pétri habituelles, ces neurones ont été cultivés dans de petits compartiments appelés chambres microfluidiques. Le petit volume de ces chambres permet l'observation de neurones individuels et leur manipulation. Après deux à trois semaines, les neurones étaient prêts pour l'étape suivante.

En utilisant un microscope à force atomique, l'équipe a tenté d'ajouter des billes aux neurones. Ces billes étaient enrobées d'un produit chimique connu sous le nom de poly-D-lysine. L'équipe avait démontré plusieurs années auparavant que cette molécule pouvait aider les neurones à former des liens entre eux et à développer des synapses. Si l'hypothèse de l'équipe était correcte, l'ajout des billes contribuerait à promouvoir la génération de signaux neuronaux.

Mais les billes servaient également un autre but. Après la fixation des billes à un certain nombre de neurones, l'équipe pouvait les étirer. Ceci forcerait les neurones à s'allonger et à former des neurites, qui sont des prolongements cellulaires. Ce fut une étape délicate car trop de tension risquait de détruire les cellules. En outre, la résistance à la traction du faisceau de



neurones devait être prise en considération pour déterminer la distance de la traction. Quand les chercheurs ont compris la mécanique, ils ont réussi à étirer un neurone jusqu'à presque un millimètre de longueur. Bien que ceci puisse sembler assez minime, en termes de réparation du système nerveux, c'est une distance significative.

L'étape suivante nécessitait la fusion des deux faisceaux de neurones pour voir si des connexions seraient faites. Incroyablement, en seulement 30 minutes, des connexions ont été établies. Un examen de la biologie des connexions a montré qu'elles étaient aussi bonnes que celles qui sont formées naturellement.

Bien que le processus ait fonctionné, il restait une exigence importante à rencontrer pour les nouvelles liaisons. Elles devaient être en mesure d'envoyer un signal électrochimique. Après tout, sans la capacité de transmettre un signal, la connexion serait inutilisable. Lorsque les tests ont été effectués, les chercheurs ont démontré que les neurites pouvaient envoyer un signal et que ce signal était bel et bien capté et transmis par d'autres neurones. L'effet était presque le même que deux neurones connectés par croissance naturelle.

Les résultats immédiats de l'expérience révèlent que les neurones peuvent être étirés et amenés à former des connexions avec d'autres neurones, ce qui ouvre une nouvelle avenue de thérapie régénérative. Le procédé pourrait être utilisé pour contourner la formation de tissu cicatriciel neural, qui bloque souvent la signalisation. Une application plus immédiate de cette recherche pourrait se présenter sous forme de réseaux de bio-inorganique. En utilisant cette méthode, une interface cerveau-machine pourrait être développée pour permettre de suivre l'activité des cellules cérébrales et mieux comprendre le fonctionnement du cerveau.

Cette technique pourrait également permettre de réaliser un autre concept lié à la science-fiction, soit la création d'un système nerveux artificiel autonome. Bien que ce système ne pourrait pas atteindre la complexité du système nerveux de l'homme, l'équipe estime qu'il pourrait répliquer le système nerveux d'un organisme modèle simple comme *Caenorhabditis elegans*, qui ne compte que 300 neurones. Si cet objectif était atteint, le développement des réseaux neuronaux synthétiques plus grands serait envisageable.



Peter  
Grütter,  
Ph.D.

Professeur  
de  
physique  
Université  
McGill

Directeur du département de physique

La recherche du Dr Peter Grütter vise à repousser les limites des instruments en utilisant les dernières découvertes de la physique pour comprendre les phénomènes de tous les domaines de la science, y compris la biologie. Le développement de la microscopie de force atomique en combinaison avec des molécules fluorescentes permet à son groupe d'étudier les événements biologiques au niveau moléculaire, apportant une nouvelle perspective à cette recherche.

En savoir plus sur la recherche de Peter Grütter sur son site web:

<http://www.physics.mcgill.ca/~peter/research.html>

# À propos

## À propos de CAN-ACN

L'Association canadienne des neurosciences est un organisme sans but lucratif dédié à la promotion de la recherche en neurosciences au Canada. Notre association représente les intérêts des neuroscientifiques canadiens aux niveaux national et international.

CAN-ACN est une association d'environ 1000 chercheurs, étudiants et stagiaires actifs en recherche en neurosciences.

Notre Association organise le congrès de neurosciences canadien annuellement depuis 2007. Notre prochain congrès aura lieu à Montréal, les 28 - 31 mai 2017.

Nous maintenons un site web actif, au <http://can-acn.org>, que nous utilisons pour mettre en valeur la recherche en neurosciences, pour informer nos membres des congrès et événements scientifiques et sociaux, des opportunités de financement, des offres d'emploi et pour promouvoir nos activités de sensibilisation.

Visitez notre site web pour plus d'information:

<http://can-acn.org>

Contactez-nous:

Julie Poupart, PhD, Chef des opérations  
[Julie.Poupart@can-acn.org](mailto:Julie.Poupart@can-acn.org)

## À propos de l'auteur

Jason Tetro, agent de mobilisation CAN-ACN a rédigé les textes de ce livret.

Jason Tetro est chercheur invité à l'Université de Guelph. Il est l'auteur et le co-auteur de plusieurs articles scientifiques, chapitres de livre et rapports techniques et est le co-éditeur du livre *The Human Microbiome Handbook*.

Il a écrit deux best-sellers pour Doubleday Canada, *The Germ Code*, et *The Germ Files*. Il écrit un blogue hebdomadaire pour le Huffington Post Canada et peut être entendu régulièrement à la radio de CBC et sur SiriusXM radio. Il habite à Toronto.

Il travaille avec l'Association canadienne des neurosciences depuis mai 2016.

Les textes ont été traduits et édités par Julie Poupart.

© 2017 Association canadienne des neurosciences

**Crédits - images:**

Les images des pages 6, 8, 10, 12, 16, 19, 20, 22, 24, 26, 30  
sont sous attribution Creative Commons 2.0 et 4.0

L'image de la page 28 est du domaine public, de  
<http://thebrain.mcgill.ca>

L'image de la page 32 est du domaine public, de  
<https://twitter.com/CurrentBiology/status/784092234396344321>

Les images des pages 1, 4, et 46 sont la  
propriété de l'Association canadienne des neurosciences

Toutes les autres images ont été fournies  
gracieusement par les chercheurs.

Produit par l'Association canadienne des neurosciences

2661 Queenswood Drive,  
Victoria, BC,  
V8N 1X6 Canada

<http://can-can.org>

