



NeuroSpin



MIRCent



SHFJ



Newsletter de l'ⁱ²BM

Institut d'Imagerie Biomédicale

Numéro 5 - Janvier / Février 2015



SOMMAIRE

- 2 • - **Entretien** : «La spéciation cérébrale» avec Emmanuel Mellet
- **Infrastructure** : inauguration de l'IRM préclinique à 11,7T (Neurospin)
- 3 • - **Agenda**
- **Article** : «Suivi longitudinal du taux de matière grise chez 1 172 personnes âgées saines»
- 4 • - **Article** : «Microcéphalies développementales sévères: et si les différences physiopathologiques se lisaient dans les plis du cerveau ?»
- 5 • - **Article** : «L'apprentissage de la lecture améliore les performances de la vision chez l'enfant»
- **Zoom+**
- 6 • - **Article** : «Un nouveau repère spécifique au cerveau humain : l'asymétrie profonde du sillon temporal supérieur»
- 7 • - **Article** : « Identification de la voie de signalisation responsable de l'activation des astrocytes dans les maladies neurodégénératives »
- **Article** : « Nouveaux éclairages sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Huntington »



ANNE FLURY-HERARD
Directrice de l'ⁱ²BM

EDITORIAL

L'actualité de la fin d'année 2014 et du début 2015 est riche, et le format de la lettre de ce mois s'adapte avec un numéro qui passe à 8 pages. Dans cette actualité, le cerveau est à l'honneur: les résultats présentés illustrent l'intérêt de l'imagerie in vivo pour mieux appréhender des

questions posées en neurosciences cognitives, neuromorphologie et neuropathologie.

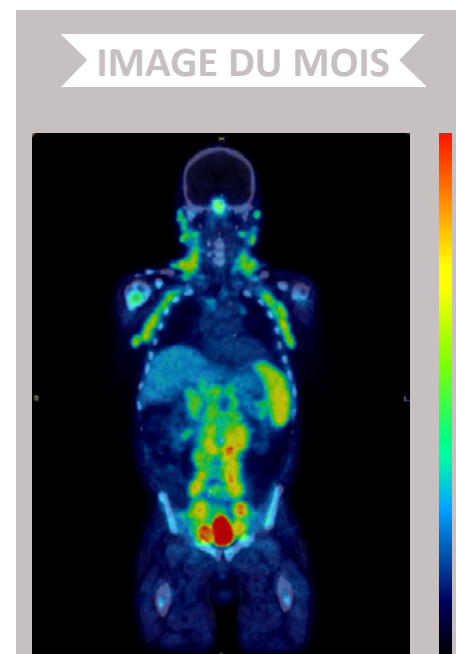
En neurosciences cognitives, un article dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences* conclut une étude initiée au début des années 2010 sur la lecture : comment cette acquisition récente dans l'histoire de l'humanité a façonné le cerveau humain qui en retour, par son organisation fonctionnelle, détermine l'apprentissage de la lecture le plus efficace. On y apprend que les bons lecteurs ont des performances visuelles de rapidité de reconnaissance des lettres, des visages, des objets et des lieux. Efficace aussi avec cet article paru dans *Neuropsychologia* qui montre que la spécialisation des hémisphères dans l'exécution de certaines tâches, par exemple la spécialisation de l'hémisphère gauche dans les tâches de langage, s'accompagne de performances améliorées des sujets lors de tests cognitifs spécifiques.

En neuromorphologie, dans le domaine de l'évolution, des résultats tout récents mettent en évidence la présence d'un marqueur cérébral spécifique du cerveau de l'espèce humaine, absent chez le primate non humain. Ce marqueur, inscrit dans les plis du cerveau au niveau du sillon temporal supérieur est détecté chez le prématuré aussi bien que chez l'adulte, dans les cerveaux de sujets sains et de sujets présentant une communication atypique. Ces résultats sont publiés dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*. L'intérêt d'analyser précisément la morphologie du cerveau est aussi illustré par deux études à deux âges de la vie : une très belle analyse sur l'organisation du plissement cérébral variant selon l'étiologie de microcéphalies, une étude portant sur plus de 1 000 personnes mesurant la diminution du volume du cortex au cours du vieillissement.

En neuropathologie, Les travaux scientifiques publiés lèvent aussi un coin du voile de la complexité des mécanismes physiopathologiques conduisant à la mort des cellules cérébrales et freine le développement de stratégies thérapeutiques. Deux résultats décortiquent le rôle des astrocytes dans la neurodégénérescence et le rôle sur la dégénérescence striatale dans la maladie de Huntington de gènes récemment identifiés.

En parallèle, l'actualité événementielle est riche, avec le rendez-vous annuel de la semaine du

cerveau du 16 au 20 mars prochain co-organisée par NeuroSpin et Neuro-PSI : conférences ouvertes à tous, exposition, visites et en ouverture de cette semaine, un séminaire sur les hauts champs magnétiques organisé par le nœud Paris Sud de France Life Imaging.



Imagerie des lymphomes de bas grade

Coupe coronale d'un examen de tomographie par émission de positons, TEP, à la fludarabine marquée au ¹⁸F chez un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique. La TEP à la [¹⁸F]Fludarabine permet de détecter les foyers cancéreux, repérés sur l'image par des zones en couleur, avec un contraste bien renforcé par rapport à la TEP au ¹⁸F]FDG, insuffisamment sensible dans ces maladies pour évaluer l'extension et suivre l'évolution de la maladie.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre le laboratoire LDM-TEP de Caen dirigé par Louisa Barré et le professeur Michel Leporrier, chef du service d'hématologie du CHU de Caen.

La spécialisation cérébrale : un avantage pour les performances cognitives ? Avec Emmanuel Mellet

Que recouvre la spécialisation hémisphérique cérébrale ?

Emmanuel Mallet : Nos deux hémisphères cérébraux ne jouent pas le même rôle dans les facultés intellectuelles. La spécialisation hémisphérique désigne le fait que certaines fonctions cognitives sont hébergées préférentiellement par un hémisphère cérébral. Il est par exemple classique d'attribuer à l'hémisphère gauche un rôle privilégié dans les fonctions langagières tandis que l'hémisphère droit est impliqué dans les fonctions qui mobilisent l'attention spatiale. On attribue souvent ce partage des tâches à une pression de sélection, considérant que cette spécialisation est le fruit d'un avantage évolutif. Pourtant, la nature et même l'existence de cet avantage sont loin d'être établies.

Y-a-t-il une relation entre la spécialisation hémisphérique cérébrale et les performances cognitives ?

E.M. : Il a été postulé que les performances cognitives sont meilleures lorsque le degré de latéralisation hémisphérique est plus important mais les études menées jusqu'à présents ont fourni des résultats contradictoires ne permettant pas de valider cette hypothèse. Nous avons voulu vérifier cette hypothèse. Pour cela, nous avons mis en relation la spécialisation hémisphérique déterminée avec précision par IRM et une évaluation exhaustive des

Emmanuel Mellet

Emmanuel.mellet@u-bordeaux.fr

performances cognitives dans un large échantillon de sujets. Nous avons mesuré en IRM fonctionnelle le degré de la latéralisation hémisphérique dans une tâche de langage chez 297 participants dont 153 gauchers. Il a ainsi été possible de classer les sujets en trois catégories : les sujets qui présentaient classiquement une forte latéralisation gauche de l'activité cérébrale pendant cette tâche (84% de l'ensemble des participants), les sujets qui montraient une répartition de l'activité sur les deux hémisphères (12,5%) et les sujets très atypiques présentant une activité fortement latéralisée à droite (3,5%). Nous avons évalué les performances cognitives de tous ces sujets à l'aide de 12 épreuves quantifiant la plupart des aspects de la cognition tels que la manipulation verbale, la mémoire verbale et spatiale, l'orientation topographique, la logique... Une analyse a permis de réduire les scores à ces 12 tests à trois facteurs: le langage, la cognition visuo-spatiale et la mémoire.

Pour la première fois, nous avons mis en évidence que les sujets sans dominance hémisphérique pour le langage présentaient des scores significativement inférieurs aux sujets dont l'hémisphère dominant est à gauche ou à droite. Cette différence n'était pas confinée au domaine langagier mais concernait également la cognition visuo-spatiale et la mémoire. Ces résultats suggèrent que le degré de latéralisation pour le langage reflète des variations

Weak language lateralization affects both verbal and spatial skills: an fMRI study in 297 subjects. Mellet E, Zago L, Jobard G, Crivello F, Petit L, Joliot M, Mazover B, Tzourio-Mazover N. *Neuropsychologia*. 2014 Dec;65:56-62.



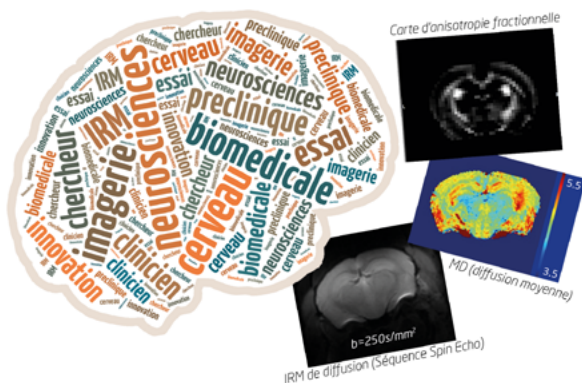
Emmanuel Mellet, directeur de recherche dans l'UMR 5296,
Bordeaux (GIN - Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle)

dans l'organisation globale du cerveau. La latéralisation hémisphérique semble donc bien conférer un avantage cognitif quel que soit sa direction puisque qu'il n'y avait pas de différence entre les scores des sujets dont l'hémisphère dominant pour le langage est à gauche et ceux pour lesquels il est à droite. Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'effet du degré de latéralisation hémisphérique est petit au regard de celui du nombre d'années d'études qui va de pair avec une augmentation des scores et celui de l'âge qui s'accompagne d'une diminution des performances. ●

INFRASTRUCTURE

IMAGERIE PRÉCLINIQUE À TRÈS HAUT CHAMP INAUGURATION DE L'IRM À 11,7 T

lundi 16 mars 2015
Lieu : Amphithéâtre de NeuroSpin



PROGRAMME

- | | |
|---------------|--|
| 9h30 - 10h00 | Accueil et visites des VIPs par Denis Le Bihan |
| 10h30 - 12h00 | Présentations en salle de conférence sur le thème de l'apport de l'IRM à haut champ en recherche préclinique. |
| 10h00 | Introduction par Anne Flüry-Hérad , directrice de l'I²BM |
| 10h10 | Revue Antenne Cryo par Luc Darrasse , directeur de l'UMR 8081 (IR4M) |
| 10h30 | Microscopie RMN par Luisa Ciobanu , chercheuse CEA NeuroSpin, responsable de l'unité IRM microscopique |
| 10h50 | Imagerie métabolique (spectroscopie RMN et imagerie GluGEST par Julien Valette , chercheur CEA MIRcen |
| 11h10 | Imagerie moléculaire par Sébastien Mériau , chercheur CEA NeuroSpin |
| 11h30 | Revue RMN musculaire préclinique par Pierre Cartier , médecin, directeur du laboratoire RMN de l'Institut de Myologie |
| 11h50 | Accès aux équipements de FLI Paris Sud : mode d'emploi |
| 12h00 | Déjeuner / Buffet |

Mercredi 11 février
HDR de Julien Valette à 13h30 sur le Campus d'Orsay

« Exploration du milieu intracellulaire par spectroscopie RMN cérébrale in vivo » :
au Campus de Paris Sud à Orsay (salle 44, bâtiment 220).

Soutenance de thèse à 14h00 à NeuroSpin

«Imagerie des couches corticales par résonance magnétique à 7 teslas» de Yann Leprince

Conférence Cyclope avec Stanislas Dehaene à 20h00 à l'INSTN
Lundi 16 mars
Inauguration de l'IRM préclinique à 11,7T à partir de 9h30 à Neurospin
Du 17 au 20 mars
Semaine du cerveau 2015

Plusieurs événements sont à prévoir à Neurospin dont des conférences, des visites ou encore des expositions. Participation de Denis Le Bihan et Philippe Vernier. Programme à venir.

ARTICLE

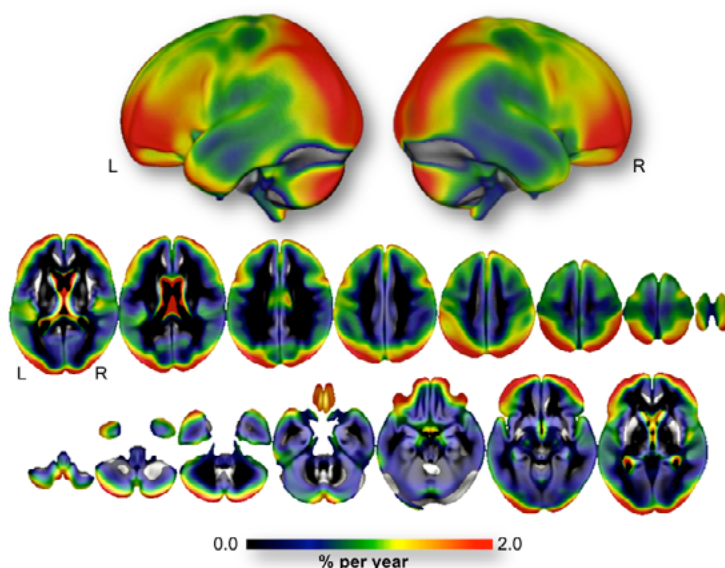
Suivi longitudinal du taux de matière grise chez 1 172 personnes âgées saines

Le vieillissement de la population dans les pays industrialisés a accru de façon considérable l'incidence de la survenue des démences. Cette augmentation place l'identification des mécanismes du vieillissement cérébral normal et pathologique comme un enjeu majeur des neurosciences et de santé publique. Notamment, chez les sujets âgés sains ne présentant pas de symptômes de démence, il est aujourd'hui possible d'extraire des phénotypes de la structure cérébrale qui peuvent en partie refléter les premiers changements infracliniques conduisant aux différentes formes de maladie neurodégénérative. Parmi eux, la baisse du volume cérébral, du volume de substance grise et plus particulièrement du volume de l'hippocampe se sont avérés être de puissants facteurs prédictifs de la démence et de la maladie d'Alzheimer. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude réalisée par les chercheurs du Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle en collaboration avec l'unité INSERM U708, toutes deux localisées sur le site de l'université de Bordeaux. Cette étude avait pour but de caractériser les modifications neuroanatomiques du sujet âgé en bonne santé au cours d'un suivi longitudinal afin d'établir une cartographie du vieillissement structurel normal cérébral et de sa modulation par deux facteurs importants de ce vieillissement : l'âge et le sexe.

Dans le cadre du protocole IRM longitudinal de la cohorte des 3-Cités, 2 IRM T1 haute-résolution effectuées sur un imageur 1,5T ont été réalisées à 3,6 ans d'intervalle sur un large échantillon de 1 172 adultes de la ville de Dijon, âgés de 65 à 82 ans et ne présentant aucun symptôme de démence. Les images ont ensuite été analysées à l'aide d'une procédure automatisée de mesure des caractéristiques morphométriques cérébrales (la Voxel-Based Mor-

phometry) permettant d'estimer le taux annualisé de perte de substance grise au niveau global et régional.

L'étude a mis en évidence un taux annualisé global de substance grise de $-4,0 \text{ cm}^3/\text{an}$ représentant une perte de $-0,83 \text{ \%}/\text{an}$ du volume de cortex initial. Les taux de perte de substance grise régionale les plus élevés ont été trouvés dans les cortex frontaux et pariétaux, le gyrus occipital moyen, le cortex temporal et l'hippocampe. Le taux d'atrophie de substance grise était plus élevé chez les femmes ($-4,7 \text{ cm}^3/\text{an}$, $-0,91 \text{ \%}/\text{an}$) que chez les hommes ($-3,3 \text{ cm}^3/\text{an}$, $-0,65 \text{ \%}/\text{an}$). Ces résultats suggèrent une plus grande vulnérabilité des femmes à partir de la 7ème décennie concernant le vieillissement neuroanatomique, sans doute due à la baisse non compensée du taux d'œstrogène à la ménopause, taux d'œstrogène ayant été identifié comme neuro-protecteur. Nous avons également constaté que le taux annualisé global de perte de substance grise était constant tout au long de la tranche d'âge de la cohorte, et ceci pour les deux sexes. Ce pattern a été reproduit au niveau régional, à l'exception notable des hippocampes bilatéraux, où le taux an-



Taux annualisé régional d'atrophie de substance grise (exprimé en $\%/an$) calculé sur l'échantillon de la cohorte IRM longitudinale des 3-Cités ($n = 1\,172$). Seuls les voxels montrant une perte annuelle significative ($p < 0,05$ corrigé pour les comparaisons multiples) sont superposés sur le rendu tridimensionnel et les coupes axiales de la carte substance grise moyenne de l'échantillon. L : Gauche. R : Droite.

nualisé d'atrophie de substance grise accélère de façon significative avec l'âge des sujets ($-0,8 \text{ \%}/\text{an}$ par année d'âge), et ceci également pour les deux sexes. Ces derniers résultats mettent en évidence une vulnérabilité spécifique de l'hippocampe aux processus de vieillissement cérébraux après 65 ans.

CONTACT :

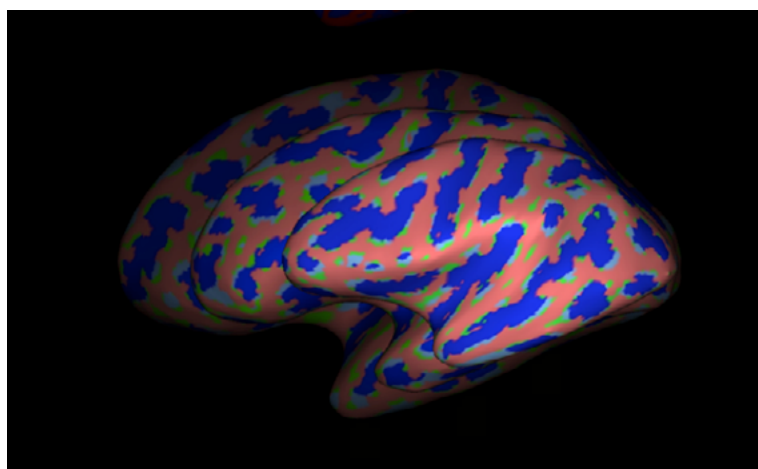
Fabrice Crivello

fabrice.crivello@cea.fr

¹Longitudinal assessment of global and regional rate of grey matter atrophy in 1,172 healthy older adults: modulation by sex and age. Crivello F, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, Bernard Mazoyer. PLoS ONE 9(12): e114478. doi:10.1371/journal.pone.0114478

Microcéphalies développementales sévères : et si les différences physiopathologiques se lisaient dans les plis du cerveau ?

Les microcéphalies résultent d'une insuffisance de croissance en taille du cerveau¹. Elles sont souvent associées à d'autres malformations ou lésions cérébrales mais dans certains cas, l'architecture cérébrale globale est préservée. Ces formes isolées ont de multiples causes, notamment des anomalies génétiques rares ou l'exposition à des toxiques avant la naissance. Des chercheurs de NeuroSpin en lien avec leurs collaborateurs scientifiques à Marseille et les cliniciens de plusieurs Centres Hospitalo-Universitaires de France (Hôpital Robert Debré à Paris, HFME à Lyon, CHU de la Réunion), ont mis en évidence des biomarqueurs du cortex cérébral différant selon l'étiologie de ces microcéphalies isolées. Ces résultats constituent de nouveaux outils pour mieux comprendre les conséquences anatomo-fonctionnelles des différentes causes d'insuffisance de croissance cérébrale.



La figure présente une représentation des plissements primaire (bleu), secondaire (ciel) et tertiaire (vert) de cerveaux de 3 tailles différentes. On remarque que le nombre de plis tertiaires et secondaires est d'autant moins important que le volume du cerveau est petit.

Il existe d'importantes variations de volume cérébral dans la population normale, pouvant aller du simple au double chez l'adulte. Le volume cérébral est mesuré en clinique par le périmètre crânien ou par le diamètre bipariétal² chez le fœtus in utero. La limite entre un cerveau trop petit et un cerveau de taille normale est déterminée à partir de la courbe de périmètre crânien en fonction de l'âge et de sa variabilité par rapport à la moyenne, comme on peut le voir dans tous les carnets de santé. On considère qu'une personne est atteinte de microcéphalie lorsque son périmètre crânien est «largement inférieur à la moyenne établie pour le même groupe d'âge», tandis que les microcéphalies sévères se caractérisent par un périmètre crânien «très largement inférieur à la valeur moyenne observée dans la même tranche d'âge»³.

La majorité des microcéphalies sont associées à d'autres anomalies cérébrales (malformations, lésions) ou sont la conséquence indirecte d'affections globalement vulnérante pour le cerveau (souffrances périnatales, maladies neurométaboliques...). Néanmoins certaines formes présentent une architecture cérébrale globalement conservée malgré la forte réduction de volume et résultent

de perturbations assez spécifiques de la croissance cérébrale. C'est à ces dernières que les chercheurs se sont intéressés. Leur objectif : les caractériser à l'aide de nouveaux paramètres issus de la recherche en neuroimagerie assistée par ordinateur et décrivant la complexité du plissement du cortex cérébral, afin de mieux apprécier leur différences là où l'œil humain seul peine à distinguer les variations anatomiques.

Dans un travail antérieur, ils ont montré que la complexité de plissement du cortex cérébral peut être décrite par une analyse mathématique fréquentielle de la courbure corticale⁴. Cette analyse dite spectrale permet de révéler à l'âge adulte les plissements primaire, secondaire et tertiaire du cortex, tels que décrits au cours du développement du cerveau chez le fœtus. Avec ces paramètres, ils ont mis en évidence que chez l'adulte sain, un petit cerveau s'accompagne d'une moindre complexité du plissement cortical qu'un grand cerveau, par suite d'un moins grand nombre de plis secondaires et surtout tertiaires.

Dans l'étude actuelle, ils ont étudié 3 groupes d'adolescents et de jeunes adultes présentant une

microcéphalie résultant de 3 causes différentes : une exposition prénatale à l'alcool (alcoolisation fœtale) ou une mutation dans le gène ASPM impliqué dans le cycle cellulaire et principal responsable des exceptionnelles microcéphalies isolées autosomiques récessives, ou enfin une mutation dans le gène PQBP1 dont le rôle est encore mal connu mais qui est associé à une microcéphalie syndromique rare liée au chromosome X. Chaque groupe a été comparé à un groupe spécifique de sujets sains appariés pour l'âge.

Ils ont mis en évidence que les microcéphalies associées à une alcoolisation fœtale présentent le niveau de complexité du plissement cortical attendu pour leur volume cérébral. En revanche, ils ont montré que les microcéphalies résultant de mutation dans le gène ASPM présentent une simplification du plissement cortical plus marquée qu'attendu et qu'à l'inverse, celles liées à des mutations du gène PQBP1 présentent une simplification du plissement cortical moins marquée qu'attendu pour leurs volumes cérébraux respectifs.

Ainsi, si tous les patients avec microcéphalie présentent un niveau de simplification du plissement cortical non spécifique et lié à la réduction du volume cérébral, l'analyse spectrale fine et quantitative permet de montrer l'existence d'un excès ou d'un défaut de simplification spécifique de la cause de la microcéphalie dans deux des trois maladies étudiées. Ces nouveaux paramètres quantitatifs extraits des images IRM anatomiques et décrivant la complexité du cortex pourraient contribuer à améliorer la spécificité du phénotype radiologique des microcéphalies dans le sens d'une meilleure valeur diagnostique pour la clinique et d'une plus grande signification biologique pour la recherche sur les déterminants de la croissance cérébrale. ●

CONTACTS :

David Germanaud
Lucie Hertz-Pannier

david.germanaud@cea.fr
lucie.hertz-pannier@cea.fr

¹ Par définition une microcéphalie désigne un petit cerveau. Un petit cerveau entraîne mécaniquement une petite tête, dénommée microcéphalie sauf lorsqu'il y a une anomalie de production du liquide céphalo rachidien entraînant hydrocéphalie. De ce fait, on parle toujours de microcéphalie pour désigner un petit cerveau

² Le diamètre bi-pariétal est la distance entre les os pariétaux du crâne.

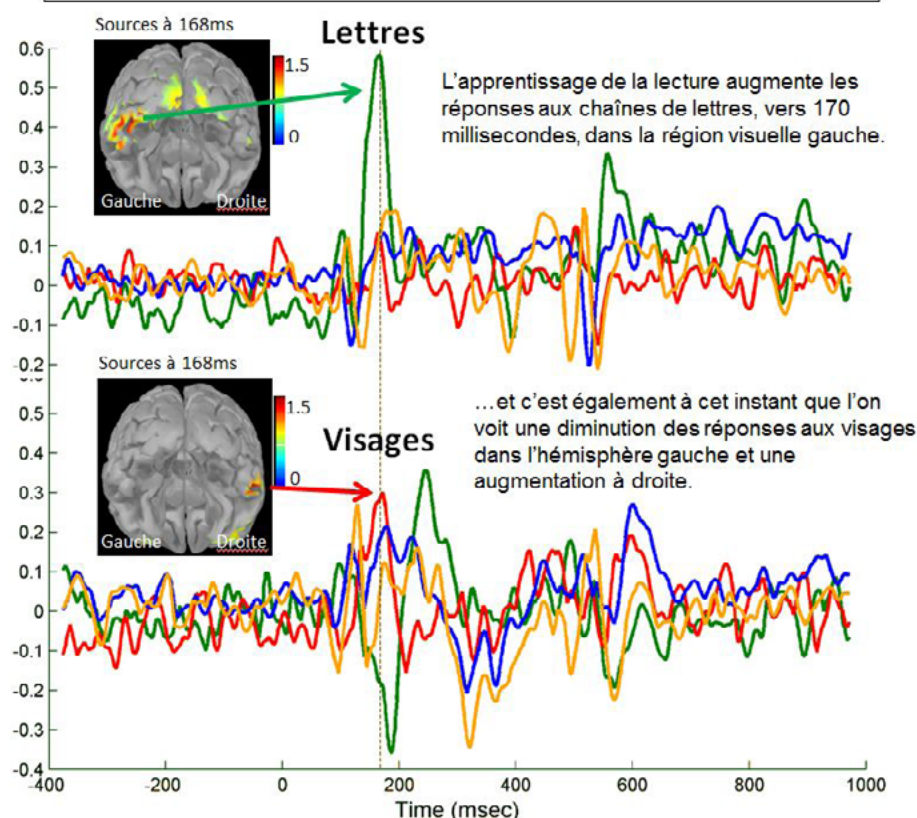
³ Par « largement inférieure à la valeur moyenne établie pour un groupe d'âge semblable », on entend inférieure de deux déviations standards à la valeur moyenne et par « très largement inférieure », inférieure de 3 déviations standards à la valeur moyenne.

⁴ Larger is twistier: spectral analysis of gyrification (SPANGY) applied to adult brain size polymorphism. Germanaud D, Lefèvre J, Toro R, Fischer C, Dubois J, Hertz-Pannier L, Mangin JF. Neuroimage. 2012. 63(3):1257-72

L'apprentissage de la lecture améliore les performances de la vision

Dans le cadre d'une grande étude sur l'impact de l'apprentissage de la lecture sur le cerveau débutée à la fin des années 2000, l'équipe de recherche de Stanislas Dehaene (INSERM-CEA / NeuroSpin) publie de nouveaux résultats¹ montrant que la lecture améliore l'amplitude, la précision et l'invariance du codage visuel précoce, en sorte qu'un bon lecteur discrimine mieux deux formes visuelles qui se ressemblent qu'un analphabète.

Corrélation entre l'activité cérébrale et le score de lecture.



Comment l'apprentissage de la lecture modifie-t-il l'organisation du cerveau? Dans un travail antérieur (Dehaene et al., Science, 2010), en comparant l'activité cérébrale d'analphabètes et de personnes qui avaient appris à lire, l'équipe de recherche avait montré que la lecture réorganise le système visuel. Apprendre à lire augmente notamment la réponse du cortex occipital, y compris l'aire visuelle primaire, et spécialise une région occipito-temporale pour la reconnaissance des lettres et des mots écrits.

Cependant, l'IRM fonctionnelle ne donne aucune information sur le déroulement temporel des activations cérébrales. Afin de clarifier quelles étapes de traitement visuel sont modifiées par l'apprentissage, les chercheurs ont utilisé l'enregistrement des potentiels évoqués (électro-encéphalographie) examinant ainsi, milliseconde après milliseconde, comment le traitement visuel diffère chez les analphabètes et les lecteurs. Les nouveaux résultats obtenus montrent qu'en moins d'un cinquième de seconde, les réponses visuelles sont grandement augmentées chez les personnes qui ont appris à lire. La lecture améliore l'amplitude, mais aussi la précision et l'invariance du codage visuel précoce, en sorte qu'un bon lecteur discrimine mieux deux formes visuelles qui se ressemblent. En particulier, le cortex visuel d'un bon lecteur discrimine deux images en miroir (comme p et q) en moins de 150 millisecondes, alors qu'un analphabète confond souvent de telles images. Cette amélioration importante des performances visuelles s'observe aussi bien pour l'écriture que pour d'autres catégories d'images (visages, objets, lieux, damiers...). ●

CONTACT :
Stanislas Dehaene

stanislas.dehaene@cea.fr

¹Pegado, F., Comerlato, E., Ventura, F., Jobert, A., Nakamura, K., Buiatti, M., ..., Dehaene, S. (2014). *Timing the impact of literacy on visual processing*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201417347. doi:10.1073/pnas.1417347111

ZOOM +

Projet HDeNERGY (ANR) : Validation de biomarqueurs moléculaires d'imagerie cérébrale pour la maladie de Huntington en vue d'un essai thérapeutique ciblant le cycle de Krebs.

Agence Nationale de la Recherche
ANR

pour réaliser de manière optimale le suivi des patients lors d'essais thérapeutiques. Ce projet translationnel implique des chercheurs de MIRCen (E. Brouillet, J. Flament, J. Valette) et des chercheurs du département de génétique de la Salpêtrière (Dr Fanny Mochel). Il sera financé par l'ANR à hauteur de 300 000 euros et par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) à hauteur de 400 000 euros pendant 3-4 ans. Les techniques RMN et biomarqueurs développées à l'aide du modèle génétique animal du rongeurs seront «portées» vers la clinique pour l'étude chez les patients Huntington. ●

Lancement d'un projet nommé « HDeNERGY » financé en partie par l'ANR. Ce projet a pour ambition de développer de nouvelles méthodes de spectroscopie RMN pour la caractériser des déficits énergétiques dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Huntington. La découverte de biomarqueurs liés aux déficits du métabolisme énergétique dans la maladie de Huntington (MH) constituerait un atout majeur

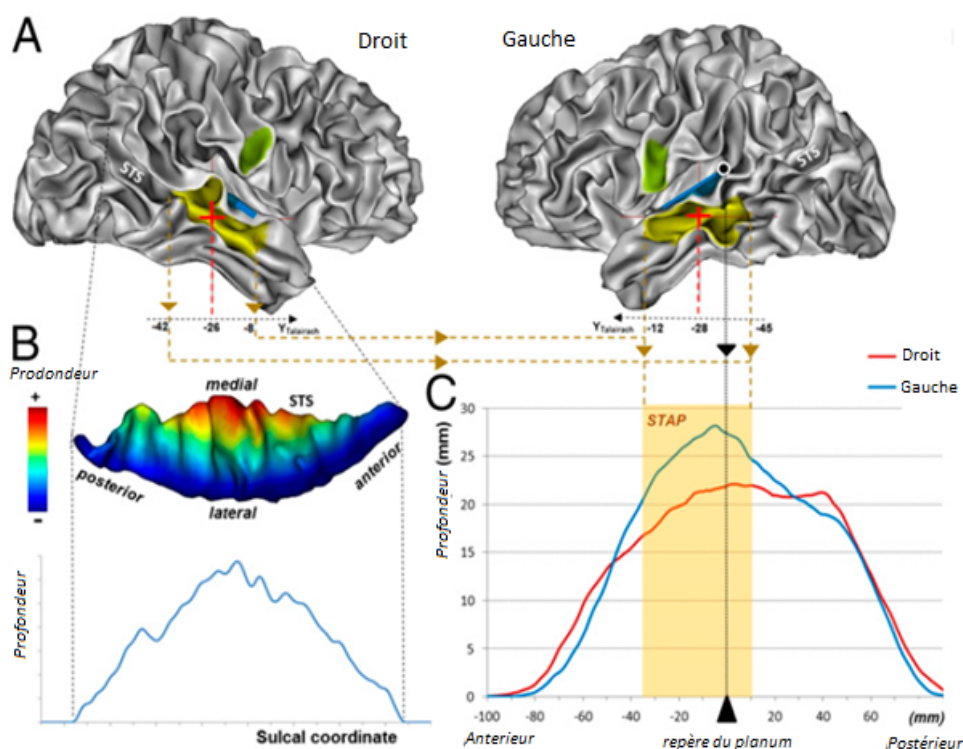
La Fondation de France réaffirme son soutien à la recherche sur la maladie de Parkinson.

Une fois encore, la Fondation de France réaffirme son soutien à la recherche sur la maladie de Parkinson en participant au financement d'un programme de compréhension de la physiologie de cette maladie coordonné par les équipes de MIRCen. Pour deux ans, ce soutien devrait permettre aux équipes de comprendre comment dans un modèle animal de la maladie, in vivo, deux protéines, la LRRK2 et la Syncléine, interagissent entre elles pour induire la mort des neurones dopaminergiques. ●

FONDATION
DE
FRANCE

L'asymétrie de profondeur du sillon temporal supérieur du cerveau : un marqueur cérébral spécifique de l'évolution humaine

Dans un article publié dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*, François Leroy et ses collègues de l'équipe de Ghislaine Dehaene-Lambertz de NeuroSpin, en collaboration avec les équipes du centre de recherche Yerkes d'Atlanta, des Universités de Marseille, Ghent, Taipei et Edinburgh et du MGH de Boston ont mis en évidence un marqueur cérébral caractéristique de l'évolution humaine au niveau du sillon temporal supérieur du cerveau, une région impliquée dans la communication verbale et non verbale. Les auteurs ont identifié une asymétrie droite gauche de la profondeur du sillon chez 95% des sujets étudiés, homme et femme, enfant et adulte, sujets sains et sujets atypiques (syndrome de Turner, situs inversus, autistes) quelle que soit la latéralisation manuelle et du langage des sujets. Ils n'ont pas retrouvé une telle asymétrie dans le cerveau des chimpanzés. C'est la première fois, qu'un marqueur cérébral spécifique de l'évolution de l'espèce humaine est mis en évidence sans ambiguïté. Cette découverte pourrait aider à mieux comprendre l'évolution cérébrale de notre espèce.



(A) Localisation du STAP (jaune) par rapport au gyrus de Heschl's (bleu) et de la pointe ventrale du sillon central (vert) sur les deux surfaces corticales intérieures gauche et droite d'un cerveau individuel adulte. Le STAP central est représenté par une croix rouge. Le point noir et blanc permet de situer le planum temporel. (B, Au-dessus) Profondeur des sillons montrée par le code couleur de la maille des sillons (vue de dessus), (Au-dessous) Profondeur des sillons de l'hémisphère droit d'un sujet individuel. (C) Profondeur du sillon chez un adulte ; les extrémités antérieure et postérieure du STAP ainsi que le point de repère du planum sont dessinés en pointillés. La superposition orange clair illustre le STAP (plus profond à droite), défini comme le segment asymétrique commun dans les trois groupes typiques (nourrissons, enfants droitiers, et adultes).

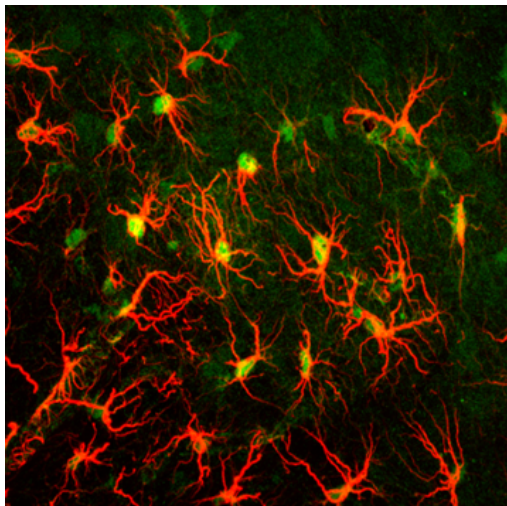
Identifier sans ambiguïté des caractéristiques spécifiques du cerveau humain constitue indéniablement un pas pour pouvoir rechercher des marqueurs génétiques associés aux acquisitions cognitives récentes de l'homme, et notamment l'émergence du langage.

Les chercheurs ont comparé les IRM de 177 personnes réparties en plusieurs groupes (enfants, adultes, hommes, femmes, et sujets atypiques dans leur organisation cérébrale (syndrome de Turner, situs inversus, agénésie du corps calleux et autisme)) et de 73 chimpanzés. L'analyse s'est concentrée sur le sillon temporal supérieur. À droite, cette région du cerveau est impliquée dans la communication non verbale (reconnaissance de la voix, des émotions et des sentiments), et à gauche dans le traitement du langage. Ces deux systèmes sont particulièrement développés dans l'espèce humaine où existent de grands groupes sociaux communicants de façon sophistiquée.

L'analyse a montré qu'un segment de 4,5 centimètres de long, en dessous des régions auditives primaires, est plus profond dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche chez 95% des sujets, quel que soit l'âge des sujets, leur préférence manuelle ou leur sexe. Cette asymétrie du sillon temporal a été aussi retrouvée chez les groupes de sujets présentant une communication atypique (« situs inversus », syndrome de Turner, patients ayant une agénésie du corps calleux, autistes). Enfin, les chercheurs ont montré qu'elle est présente chez l'homme à tous les stades du développement, de l'enfance à l'âge adulte comme au stade fœtal. Cette apparition précoce suggère une forte influence génétique sur cette zone du cerveau pendant la première partie de la grossesse. À contrario, l'asymétrie de profondeur du sillon temporal est très difficile à repérer chez le chimpanzé. Le cerveau des humains n'est pas seulement plus gros que celui de ses cousins les chimpanzés. Il est aussi organisé différemment.

Cette asymétrie est donc un marqueur anatomique de l'évolution génétique qui a profondément transformé cette région du cerveau des primates et permis l'émergence du langage et d'une cognition sociale sophistiquée. Elle donne aux généticiens de l'évolution une cible sur laquelle concentrer leurs recherches : des gènes qui ont récemment muté (depuis notre séparation d'avec le chimpanzé) et s'expriment de façon asymétrique dans la région temporelle supérieure pendant la première moitié de la grossesse. Ces recherches, comme celles menées par l'Allen Institute for brain science et le bigbrain project coordonné par Montréal et Juelich, font partie de l'effort mondial actuel pour décrire la structure anatomique particulière du cerveau humain, et rapprocher les modèles fonctionnels des capacités cognitives de leurs bases cérébrales macro et microscopiques. ●

Identification de la voie de signalisation responsable de l'activation des astrocytes dans les maladies neurodégénératives



Les astrocytes réactifs, identifiés par leur forte expression de GFAP (en rouge), présentent une accumulation du facteur de transcription STAT3 (en vert) dans leur noyau. Image de microscopie confocale obtenue à partir de coupes de cerveaux de souris traitées au MPTP, une toxine qui reproduit les symptômes de la maladie de Parkinson.

Une étude réalisée à MIRCen et publiée en février dans *The Journal of Neuroscience*, met en évidence le rôle central de la voie de signalisation JAK/STAT3 dans l'induction de la réactivité astrocytaire au cours des maladies neurodégénératives.

La réactivité astrocytaire participe à la neuroinflammation. On l'observe dans de nombreuses pathologies cérébrales, qu'elles soient de type aiguë (accidents vasculaires ou traumatismes cérébraux), ou chroniques comme au cours des maladies neurodégénératives. Étant donné les nombreux rôles de soutien que remplissent les astrocytes en conditions normales, il est fort probable que la réactivité astrocytaire ait des conséquences fonctionnelles importantes, notamment sur la survie des neurones. C'est une question qui est encore âprement débattue.

En utilisant plusieurs modèles animaux de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et de Huntington), cette étude a non seulement identifié la voie de signalisation responsable de la réactivité astrocytaire in situ mais a aussi développé une méthode pour bloquer ce phénomène. En utilisant des vecteurs viraux qui ciblent les astrocytes et inhibent cette voie de signalisation, cette équipe a réussi à empêcher la réactivité astrocytaire dans le cerveau de souris. Ces travaux ouvrent la voie à des études translationnelles visant à évaluer directement l'implication des astrocytes réactifs dans les maladies neurodégénératives.

Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'ANR jeune chercheur Activastro obtenue par Carole Escartin en 2010, et Lucile Ben Haim a bénéficié d'un contrat doctoral par le programme IRTeLIS du CEA. ●

CONTACT :

Carole Escartin

carole.escartin@cea.fr

The JAK/STAT3 Pathway Is a Common Inducer of Astrocyte Reactivity in Alzheimer's and Huntington's Diseases, L Ben Haim, ..., C Escartin, 2015, *The Journal of Neuroscience*, 11 February 2015, 35(6): 2817-2829

Nouveaux éclairages sur les mécanismes physio-pathologiques de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington résulte d'une dégénérescence des neurones du striatum, une région centrale du cerveau impliquée dans le contrôle des mouvements et dans certains aspects de contrôle de la cognition. Au cours de l'évolution de cette maladie d'origine génétique, les patients atteints présentent une altération progressive et irréversible des fonctions motrices et de certaines fonctions cognitives. Des travaux de recherche antérieurs ont montré la présence d'une forme altérée de la protéine huntingtine (mHtt), connue pour son rôle dans la mort des neurones. Toutefois, la protéine mHtt étant exprimée uniformément dans le cerveau, sa présence n'explique pas à elle seule la dégénérescence préférentielle des neurones du striatum. Trois publications parues coup sur coup respectivement dans *Frontier in Cellular Neuroscience*¹, *Human Molecular Genetics*² et *Neurobiology of Aging*³, montrent que des gènes nouvellement identifiés comme étant préférentiellement exprimés dans le striatum, joueraient un rôle important dans la maladie de Huntington. Toutefois la fonction des produits de leur transcription n'a jamais été caractérisée en détail. Les chercheurs de l'UMR9199 à MIRCen sous la direction d'Emmanuel Brouillet se sont intéressés à certains de ces gènes et à leur expression dans les neurones du striatum. Ils se sont intéressés en particulier à la fonction de la protéine μ -crystalline (Crym) et de l'ARN non codant Abhd11os dont l'expression est très diminuée

dans le striatum des Patients Huntington et dans les modèles génétiques chez la souris. Ils ont découvert que la surexpression d'Abhd11os dans le striatum contribue à protéger les neurones exprimant la protéine mutée, mHtt. Cela semble indiquer qu'une diminution de l'expression de d'Abhd11os contribuerait à une vulnérabilité du striatum vis-à-vis de la maladie de Huntington. Ils ont aussi montré que la surexpression de la protéine Crym, une protéine régulant le transport des hormones thyroïdiennes, dans les neurones du striatum protège ces derniers de la toxicité de la protéine huntingtine mutée mHtt. Il y aurait donc un lien entre la dégénérescence du striatum et la dérégulation des hormones thyroïdiennes !

De nombreux autres gènes ont également été étudiés et les chercheurs ont montré que certains ARNs codés par ces gènes semblent accroître la vulnérabilité du striatum (c'est le cas de D2-R, D1-R, CalDAG-GEFI, RGS2, Rhes, DGK, Calcineurin, PDE1B et PDE10A) tandis que d'autres semblent protéger les neurones du striatum exprimant mHtt (c'est le cas de BCL11, FOXF1, MSK-1, ADORA2, CNR1, SCN4B, STEP61 et EIK-1). Ces découvertes lèvent le voile de la complexité des processus physiopathologiques aboutissant à la dégénérescence des neurones et du rôle des produits d'expression de nombreux gènes. Elles offrent aussi plusieurs pistes thérapeutiques nouvelles dans cette maladie. ●



Emmanuel Brouillet, DR2 CNRS et Laetitia Francelle, équipe ayant comme thématique de recherche : « Vulnérabilité régionale dans les Maladies Neurodégénératives », à l'UMR9199 de MIRCen.

CONTACTS :

Emmanuel Brouillet
Laetitia Francelle

emmanuel.brouillet@cea.fr
laetitia.francelle@cea.fr

¹ Possible involvement of self-defense mechanisms in the preferential vulnerability of the striatum in Huntington's disease.

² Loss of the thyroid hormone-binding protein Crym renders striatal neurons more vulnerable to mutant huntingtin in Huntington's disease.

³ The striatal long noncoding RNA Abhd11os is neuroprotective against an N-terminal fragment of mutant huntingtin in vivo.

Programme proposé par NeuroSpin et Neuro-PSI



> EXPOSITION «CERVO-MIX» PAR
17 au 20 mars 2015



Venir en transport en commun : prendre le RER B et descendre soit :

- bus 91.06 arrêt «CEA Porte 306»
- Mobicaps liane 9 arrêt «CEA Porte 306»