

Rapport d'activité scientifique Fondation NEURODIS 30/04/2011

Rédacteur :
François Mauguière
Directeur de la Fondation

I) Evaluation et rapport 2010 du CSI

L'activité scientifique de Neurodis a fait l'objet d'un rapport rédigé par le Directeur de la fondation qui fut transmis au Conseil Scientifique International (CSI) de la Fondation.

Le CSI s'est réuni au complet à Lyon le 9 Novembre 2010 et a auditionné l'ensemble des chercheurs en activité à Neurodis en Novembre 2010 à savoir par ordre chronologique de recrutement :

Mélina Bégou, Clermont-Ferrand, GReD (December 2008) Postdoctoral position on "PLP gene silencing as therapeutic strategy in X-linked disorders of central nervous system myelination"

Alexander Hammers et Rolf Heckemann, Lyon Chair of Functional NeuroImaging Lyon (July 2009).

Sebastien Carnicella, Grenoble, Inserm U836 (Sept 2009) Young researcher on "Physiopathology of dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease"

Lucia Carriero, Lyon, CNRS UMR5229 (February 2010) Postdoctoral position on "The neural basis of social pain with intracranial EEG".

Guy Gingras, Lyon, Inserm U846 (February 2010) Postdoctoral position on "Rescue of vision by adeno-viral mediated ectopic expression of melanopsin in the non-human Primate"

Charlie Wilson, Lyon, Inserm U846 (March 2010) Postdoctoral position on "Chronic neurophysiology of early nonmotor symptoms induced by slow dopaminergic lesion and evaluation of cell therapy"

Alain Buisson, Grenoble, Inserm U836 (July 2010) Team Leader on "Alzheimer's & other dementias.Pathophysiology".

Céline Amiez, Lyon, Inserm U846 (Sept 2010) Young researcher on "Assessment of the neuronal basis of decisionmaking processes"

Fadila Hadj-Bouziane, Lyon, Inserm U864 (Sept 2010, replacing E. Monfardini) Postdoctoral position on "Exploring competition within uni- and multi- sensory perception using fMRI in awake monkey"

Le rapport rédigé par le CSI dans les suites de cette visite d'évaluation est joint aux membres du Conseil d'Administration et comporte une évaluation de l'activité et/ou des projets de chacun de ces chercheurs.

<http://www.fondation-neurodis.org/Les-organes-de-gouvernance.31.0.html>

Globalement le CSI s'est déclaré satisfait des projets présentés par l'ensemble des chercheurs recrutés et a apprécié que ses recommandations aient été suivies par le Comité de Pilotage de la Fondation. Il s'est cependant déclaré préoccupé par le fait que les chercheurs ayant été recrutés avant l'application de ces recommandations (passage à trois ans, au lieu de deux antérieurement, de la durée des contrats de recrutement et dotation d'un fonds de

fonctionnement pour les jeunes chercheurs) ait créé une disparité de statuts entre les chercheurs.

II) État d'avancement des projets conduits par des chercheurs en activité en 2009 et 2010

1) **Mélina Begou** a terminé son contrat avec Neurodis dans l'équipe GreD à Clermont-Ferrand en Décembre 2010. Elle a pu montrer l'efficacité *in vitro* du morpholino anti-EGFP pour décroître l'expression de l'EGFP dans les oligodendrocytes provenant de la souche de souris surexprimant cette protéine. La publication de ces résultats est en cours. L'utilisation de ce méthode *in vivo* est en cours de développement. Elle a également contribué à la caractérisation phénotypique des leucodystrophies liées à la surexpression de l'EGFP et signé deux articles sur ce thème avec l'équipe du Pr Boespflug-Tanguy.

[Neurodegenerative disorder related to AIMP1/p43 mutation is not a PMLD.](#)

Boespflug-Tanguy O, Aubourg P, Dorboz I, Bégou M, Giraud G, Sarret C, Vours-Barrière C. *Am J Hum Genet.* 2011 Mar 11;88(3):392-3; author reply 393-5.

[Characterisation of spinal cord in a mouse model of spastic paraplegia related to abnormal axono-myelin interactions by *in vivo* quantitative MRI.](#)

Hassen WB, Bégou M, Traore A, Moussa AB, Boehm N, Ghandour MS, Renou JP, Boespflug-Tanguy O, Bonny JM. *Neuroimage.* 2009 May 15;46(1):1-9

2) **La chaire d'excellence en Neuro-imagerie (Alexander Hammers et Rolf Heckemann)** a produit 14 publications scientifiques en IRM et en TEP depuis son installation à Lyon. Les articles portent en particulier sur la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et l'Épilepsie. Alexander Hammers anime depuis Juillet 2009 la vie scientifique du CERMEP et son action est unanimement appréciée. L'équipe de la chaire a été complétée par le recrutement le 1^{er} Février 2011 de **Josiane Yankam Njiwa** en tant qu'ingénieur. Josiane Yankam Njiwa de nationalité camerounaise, ancienne élève de l'INSA de Lyon est titulaire d'un Doctorat (PhD) d'imagerie appliquée portant sur la reconstruction des images IRM obtenu en 2007. Avant son recrutement par Neurodis elle était en stage post-doctoral à Zürich (Institute for Biomedical Engineering, Animal Imaging Center). <http://www.fondation-neurodis.org/La-Chaire-d-Excellence-en-Neur.80+M54a708de802.0.html>

Enfin la chaire a recruté sur un contrat couvrant la période 1/09/2010 – 1/09/2011 le **Dr Julien Jung** pour développer l'enregistrement MEG des patients épileptiques en corrélation avec les données TEP et IRM. Le Dr Julien Jung doit être recruté comme PH au CHU de Lyon le 1^{er} Septembre 2011.

Principales publications :

[Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.](#)

Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Gray KR, Nielsen C, Rueckert D, Hajnal JV, Hammers A; The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuroimage.* 2011 Mar 11. [Epub ahead of print]

[Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias.](#)

Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Ramlackhansingh A, Turkheimer F, Hotton G, Hammers A, Brooks DJ. *Brain.* 2011 Apr;134(Pt 4):979-86. Epub 2011 Mar 2.

[Relationships between hippocampal microstructure, metabolism, and function in early Alzheimer's disease.](#)

Yakushev I, Gerhard A, Müller MJ, Lorscheider M, Buchholz HG, Schermuly I, Weibrich C, Hammers A, Stoeter P, Schreckenberger M, Fellgiebel A.
Brain Struct Funct. 2011 Feb 13. [Epub ahead of print]

[Global-two-stage filtering of clinical PET parametric maps: application to \[\(11\)C\]-\(R\)-PK11195.](#)

Tomasi G, Bertoldo A, Cobelli C, Pavese N, Tai YF, Hammers A, Turkheimer FE.
Neuroimage. 2011 Apr 1;55(3):942-53. Epub 2010 Dec 30.

[Voxel-based analysis of asymmetry index maps increases the specificity of 18F-MPPF PET abnormalities for localizing the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsies.](#)

Didelot A, Mauguière F, Redouté J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, Hammers A, Costes N, Ryvlin P.
J Nucl Med. 2010 Nov;51(11):1732-9.

[A \[\(11\)C\]Ro15 4513 PET study suggests that alcohol dependence in man is associated with reduced {alpha}5 benzodiazepine receptors in limbic regions.](#)

Lingford-Hughes A, Reid AG, Myers J, Feeney A, Hammers A, Taylor L, Rosso L, Turkheimer F, Brooks DJ, Grasby P, Nutt DJ.
J Psychopharmacol. 2010 Sep 24. [Epub ahead of print]

[Reproducibility of thalamic segmentation based on probabilistic tractography.](#)

Traynor C, Heckemann RA, Hammers A, O'Muircheartaigh J, Crum WR, Barker GJ, Richardson MP.
Neuroimage. 2010 Aug 1;52(1):69-85. Epub 2010 Apr 14.

[Measurement of hippocampal atrophy using 4D graph-cut segmentation: application to ADNI.](#)

Wolz R, Heckemann RA, Aljabar P, Hajnal JV, Hammers A, Lötjönen J, Rueckert D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
Neuroimage. 2010 Aug 1;52(1):109-18. Epub 2010 Apr 9.

[A robust method to estimate the intracranial volume across MRI field strengths \(1.5T and 3T\).](#)

Keihaninejad S, Heckemann RA, Fagiolo G, Symms MR, Hajnal JV, Hammers A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
Neuroimage. 2010 May 1;50(4):1427-37. Epub 2010 Jan 28.

[Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation.](#)

Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Rueckert D, Hajnal JV, Hammers A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
Neuroimage. 2010 May 15;51(1):221-7. Epub 2010 Jan 28.

[Increased hippocampal head diffusivity predicts impaired episodic memory performance in early Alzheimer's disease.](#)

Yakushev I, Müller MJ, Lorscheider M, Schermuly I, Weibrich C, Dellani PR, Hammers A, Stoeter P, Fellgiebel A.
Neuropsychologia. 2010 Apr;48(5):1447-53. Epub 2010 Jan 28.

[Identifying population differences in whole-brain structural networks: a machine learning approach.](#)

Robinson EC, Hammers A, Ericsson A, Edwards AD, Rueckert D.
Neuroimage. 2010 Apr 15;50(3):910-9. Epub 2010 Jan 14.

[LEAP: learning embeddings for atlas propagation.](#)

Wolz R, Aljabar P, Hajnal JV, Hammers A, Rueckert D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
Neuroimage. 2010 Jan 15;49(2):1316-25. Epub 2009 Oct 6.

[What has positron emission tomography told us about the epileptogenic zone?](#)

Hammers A.
Rev Neurol (Paris). 2009 Oct;165(10):739-41. Epub 2009 Sep 8.

3) L'équipe « Biochemical, anatomical and behavioral characterization of hypo- and hyper-dopaminergic behaviors in a rat model of selective mesocorticolimbic dopaminergic modulation through lesion and stimulation » dirigée par Sébastien Carnicella (GIN, Grenoble) s'est installée en Octobre 2009.

Le modèle lésionnel de l'aire tegmentale ventrale chez le rat par micro-injection de 6 OH-DA a été développé et validé. Ses effets sur le comportement sont en cours d'étude. Les publications 2010-2011 de S. Carnicella portent essentiellement sur des travaux réalisés avant son installation à Grenoble.

[Role for mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in neuroadaptations underlying alcohol-related disorders.](#)

Neasta J, Ben Hamida S, Yowell Q, Carnicella S, Ron D.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Nov 16;107(46):20093-8. Epub 2010 Nov 1.

[Noribogaine, but not 18-MC, exhibits similar actions as ibogaine on GDNF expression and ethanol self-administration.](#)

Carnicella S, He DY, Yowell QV, Glick SD, Ron D.
Addict Biol. 2010 Oct;15(4):424-33.

[Regulation of operant oral ethanol self-administration: a dose-response curve study in rats.](#)

Carnicella S, Yowell QV, Ron D.
Alcohol Clin Exp Res. 2011 Jan;35(1):116-25. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01328.x. Epub 2010 Oct 6.

[Nucleus accumbens-derived glial cell line-derived neurotrophic factor is a retrograde enhancer of dopaminergic tone in the mesocorticolimbic system.](#)

Wang J, Carnicella S, Ahmadiantehrani S, He DY, Barak S, Kharazia V, Ben Hamida S, Zapata A, Shippenberg TS, Ron D.
J Neurosci. 2010 Oct 27;30(43):14502-12.

[Long-lasting adaptations of the NR2B-containing NMDA receptors in the dorsomedial striatum play a crucial role in alcohol consumption and relapse.](#)

Wang J, Lanfranco MF, Gibb SL, Yowell QV, Carnicella S, Ron D.
J Neurosci. 2010 Jul 28;30(30):10187-98.

Les premiers résultats obtenus à Grenoble ont fait l'objet de deux présentations dans des Congrès internationaux.

Drui G, Carnicella S, Favier M, Carcenac C, Feuerstein C, Krack P, Savasta M (2010). Partial and bilateral lesion of VTA dopaminergic neurons: a rat model of nonmotor hypodopaminergic behaviors. 7th Forum of European Neurosciences, Amsterdam, Netherlands.

Drui G, Carnicella S, Favier M, Carcenac C, Krack P, Savasta M (2010) Partial denervation of mesocorticolimbic dopaminergic system in rat: a model of hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. 7th International Congress on Mental Dysfunctions and other Non-Motor Features in Parkinson's Disease and Related Disorders, Barcelona, Spain.

Le projet sur lequel Sébastien Carnicella fut recruté par Neurodis a été évalué par la commission Neurosciences de l'INSERM en Avril 2011 et **Sébastien Carnicella a été classé en position d'être recruté comme Chargé de Recherche INSERM à l'automne 2011.**

4) Lucia Carriero a été recrutée à Lyon (CNRS UMR5229, Centre des Neurosciences Cognitives) le 1^{er} Février 2010.

Lucia Carriero a présenté en Février 2011 ses premiers résultats sur les corrélats neurophysiologiques de la douleur sociale obtenus en collaboration avec le service d'épileptologie de l'Hôpital Neurologique en SEEG. Après avoir participé à un jeu virtuel auquel ils participent et dont ils sont soudain exclus de façon inexplicable les sujets sont confrontés visuellement avec les visages des joueurs, dont celui du partenaire identifié comme responsable de l'exclusion. Le premier résultat obtenu chez six sujets est que les réponses électrophysiologiques du cortex visuel à la présentation du visage du responsable de l'exclusion sont différentes de celles enregistrées lors de la présentation des visages des autres joueurs neutres. Cet effet suggère une modulation « top-down » de l'activité du cortex visuel à un stade précoce du traitement de l'information. La première année de ce projet a été co-financée par la Fondation APICIL. Les premiers résultats sont en cours de rédaction et seront présentés au CS de la Fondation APICIL pour obtenir le financement de la deuxième année.

5) Guy Gingras a été recruté à Lyon (Institut Cellules Souches et Cerveau) en Février 2010. Son projet est détaillé dans le rapport soumis au CSI en Novembre 2010 il porte sur le traitement par thérapie génique d'un modèle primate de dégénérescence maculaire de la rétine. La phase I du protocole à savoir l'entraînement des singes (macaques rhésus) à une série des tâches visuelles afin de les habituer à la procédure et d'évaluer leurs performances est en cours.

6) Charlie Wilson a été recruté à Lyon (Institut Cellules Souches et Cerveau) le 01/03/2010 sur le projet : 'Neurophysiologie des signes non-moteurs précoces induits par lésion progressive du système dopaminergique et évaluation de la thérapie cellulaire.' Ce projet a été retenu dans le cadre de l'appel d'offres européen Marie Curie qui devrait prendre le relais du financement par Neurodis.

7) Équipe Alzheimer Alain Buisson (GIN Grenoble)

L'année 2010 a été dédiée à l'installation de l'équipe et au recrutement d'une doctorante (Marie-Lise Frandemiche recrutée le 1/11/2010) et d'une technicienne (Sandrine Germain recrutée le 1/01/2011). Ces deux postes sont financés par Neurodis.

Les premiers travaux réalisés à Grenoble ont fait l'objet d'une communication au 40^{ème} meeting of the American Society For Neurosciences, San Diego (USA) en novembre 2010 :

Accumulation of oligomers A β in the post synaptic density fraction as an index of synaptotoxicity in primary cortical cultures and in transgenic mice model of Alzheimer's disease. O. Moustié, F. Lévillé, O. Nicole, A. Buisson.

8) Céline Amiez a été recrutée à Lyon à l'Institut Cellules Souches et Cerveau le 1^{er} Septembre 2010.

Le projet consiste à étudier par l'électrophysiologie et l'IRM fonctionnelle la physiologie des circuits fronto-striataux chez le primate et leur implication dans la prise de décision et la programmation de l'action. L'inactivation réversible de ces circuits et l'analyse des dysfonctionnements qui en résultent sont des étapes indispensables pour comprendre les troubles comportementaux associés et pour établir des modèles expérimentaux adaptés à l'étude des effets de la dégénérescence des cellules dopaminergiques qui caractérise la

Maladie de Parkinson.

9) Fadila Hadj-Bouziane a été recrutée le 01/09/10 à l'INSERM U864 à Lyon dans l'équipe 'Espace et Action multisensoriels' dirigée par Alessandro Farné & Martine Meunier, à la suite du départ d'Elisabetta Monfardini. Elle étudie en IRMf chez le singe les mécanismes cérébraux des phénomènes de compétition sensorielle uni- et pluri-modalitaire de façon à identifier leur rôle dans les syndrômes de négligence observés après lésion cérébrale, en particulier vasculaire chez l'Homme. Elle a publié en 2011 les résultats d'une étude réalisée avec Martine Meunier :

[Hand modulation of visual, preparatory, and saccadic activity in the monkey frontal eye field.](#)

Thura D, Hadj-Bouziane F, Meunier M, Boussaoud D.

Cereb Cortex. 2011 Apr;21(4):853-64. Epub 2010 Aug 16

III) Recrutements et projets financés en 2010-2011

Dans le cadre de l'Appel d'Offres 2010 quatre candidats ont été sélectionnés pour un recrutement en tant que Jeunes Chercheurs parmi lesquels Fadila Hadj-Bouziane qui avait remplacé Elisabetta Monfardini en septembre 2010 (voir ci-dessus) et voit ainsi son contrat prolongé jusqu'en février 2014.

Les trois autres chercheurs recrutés, dont vous pouvez retrouver les portraits au lien suivant sont : <http://www.fondation-neurodis.org/Recruter-des-Jeunes-Chercheurs.70+M54a708de802.0.html>

- 1) **Éric Ducret** de nationalité française, âgé de 32 ans, recruté le 01/02/2011 à l'unité INSERM U929 à Clermont-Ferrand (Dir R. Dallel). Éric Ducret est de retour d'un stage post-doctoral effectué à l'Université d'Otago en Nouvelle-Zélande sous la direction du Pr. Herbison. Il possède une expertise de l'électrophysiologie à l'échelle cellulaire qu'il appliquera à l'étude de l'allodynie et de la douleur centrale dans la corne postérieure de la moelle sur un modèle murin.
- 2) **Frédéric Brischoux** de nationalité française, âgé de 38 ans, a débuté son contrat le 1^{er} Avril 2011 dans l'équipe dirigée par Pierre-Hervé Luppi au CRNL (Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon) après deux stages post-doctoraux. Le premier s'est déroulé à l'Institut Neurologique de Montréal (Dr B. Jones, 2004-2007) et le second au MRC, Imperial College (Dr Mark Ungless (2007-2010)). Son projet concerne un modèle expérimental des apnées du sommeil chez le rat et vise à identifier les anomalies de fonctionnement du tronc cérébral qui en sont responsables. Son CV et son projet de recherche sont fournis en *Annexe 5* de ce rapport.
- 3) **Ugo Borello** de nationalité italienne âgé de 41 ans, actuellement chercheur à l'Institut Jacques Monod à Paris qui sera recruté en Juin 2011 à l'Institut Cellules Souches et Cerveau (Lyon). Ugo Borello travaille sur les mécanismes moléculaires qui régulent la prolifération et la différenciation des cellules précurseurs au cours du développement cérébral. Sa venue à Lyon renforcera les potentialités de l'équipe dirigée par Colette Dehay. Son CV et son projet de recherche sont fournis en *Annexe 6* de ce rapport.

IV) CONCLUSIONS

Au cours de l'année 2010 l'ensemble des recrutements prévus par le contrat d'objectifs signé avec les ministères de tutelle a été effectué. 19 recrutements ont été réalisés entre 2008 et 2011 répartis sur les différents sites rattachés à la Fondation Neurodis. Seul le site de Saint-Étienne n'a pas été pourvu, mais les recrutements effectués dans le cadre de la Chaire d'Excellence de Neuro-imagerie et sur celui de Clermont-Ferrand sur le thème des douleurs centrales profitent directement à l'activité scientifique des équipes stéphanoises. Tous les projets financés portent sur les thématiques scientifiques prioritaires de la Fondation.

Les moyens financiers dont dispose actuellement Neurodis lui permettront d'honorer les contrats en cours jusqu'au 31 Août 2014 date de fin du contrat de Rolf Heckemann. En revanche **la Fondation Neurodis ne dispose à ce jour d'aucun moyen financier lui permettant de lancer de nouvelles actions. C'est pourquoi aucun appel d'offre international n'a été publié en 2011.**

Une démarche collective des RTRS afin de savoir si l'État envisage, éventuellement à la suite d'une évaluation des résultats, de pérenniser son financement ou de le prolonger pour une durée déterminée, a été faite auprès du Premier Ministre en 2010, mais n'a reçu aucune réponse à ce jour. L'avenir scientifique de la Fondation Neurodis repose donc exclusivement sur sa capacité d'autofinancement par la campagne de levée de fonds entreprise avec le soutien du Conseil d'Administration et/ou par un renouvellement de la contribution de ses membres fondateurs.

Lyon, le 30 Avril 2011.