

Résultats de l'appel d'offres exceptionnel "Espoir en tête" n° 6.
Réunion du Conseil scientifique de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)
du 29 octobre 2010.

Le Conseil scientifique de la FRC a retenu 5 projets pour un montant de 904 771,53 €. Ces projets ont été entérinés par le Conseil d'administration de la FRC en date du 18 novembre 2010. Pour chaque projet, avec Annabelle Schwartz de la FRC, j'ai résumé chaque demande en essayant, de façon la plus compréhensible possible, de faire ressortir l'intérêt de la recherche et la justification des équipements demandés.

Christian Michaud
AJNR

1/ Porteur du projet : David LAPLAUD - Faculté de Médecine - Nantes

« Caractérisation des lymphocytes T infiltrant et de leur interaction avec l'environnement local dans le système nerveux central de patients ayant une Sclérose en plaques »

Budget demandé : 150,000€

Budget total du projet : 210,000€ (20,000€ région Pays de la Loire – 40,000€ ARSEP)

La sclérose en plaques (SEP) est considérée comme une maladie auto-immune où des lymphocytes T autoréactifs seraient responsables des lésions destructrices dans le système nerveux central. L'équipe de David Laplaud propose ici une stratégie basée autour de techniques communes reposant sur des méthodes de microdissection laser avec capture de cellules spécifiques permettant d'isoler les lymphocytes T infiltrant les lésions de SEP afin de découvrir les antigènes reconnus et d'isoler les astrocytes réactifs afin de connaître leur rôle dans cette réaction immunitaire. Pour réaliser ce travail, l'équipe analysera des coupes de cerveaux de patients SEP décédés dont nous disposons au laboratoire. Ce projet concerne également les autres maladies autoimmunes.

Pour réaliser ce travail il est nécessaire d'isoler des populations spécifiques de cellules reconnues grâce à des anticorps sans altérer l'ARN. Seuls des appareils de microdissection de dernière génération peuvent permettre ce travail.

Matériel à acquérir: Le laser Arcturus, appareil qui combine la capture laser par infra-rouge et la coupe laser par UV sur une seule plateforme, répond à ce besoin. Le laser infra-rouge permet de capturer les cellules de façon douce en préservant l'intégrité des biomolécules.

Ce projet implique une approche multidisciplinaire de la SEP basée sur les compétences de neurobiologistes, neuroimmunologistes et neurologues cliniciens.

Selon le CS, il s'agit d'un projet très original avec une avancée technologique très innovante. A ce jour, seul un laboratoire allemand propose cette méthode et a déjà publié des résultats très prometteurs avec cette technologie.

2/ Porteur du projet : Stéphane DIEUDONNE - Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure (IBENS) – Paris

« Stimulation et enregistrement optique des circuits cérébraux sains et pathologiques »

Budget demandé : 200,000€

Budget total du projet : 239,000€ (39,000€ ANR)

Les fonctions cérébrales dépendent de l'activité des microcircuits neuronaux fonctionnant au sein de l'environnement fourni par les cellules gliales et microgliales. Or les modèles de cellules en culture ne rendent pas pleinement compte du raffinement, de la spécialisation et de la complexité des circuits neuronaux natifs. Il est donc devenu essentiel d'étudier les processus moléculaires, cellulaires et de réseau *in situ* dans le tissu cérébral préservé. Pour ce faire, la microscopie multi photonique apparaît comme la technique optique de choix non invasive pour ces analyses *in situ*. En effet, cette technique offre plusieurs avantages décisifs: une section optique et une résolution micrométrique en profondeur, une sensibilité élevée, et la possibilité de travailler à l'échelle temporelle milliseconde

utilisée par les neurones. Cette microscopie donne ainsi la capacité d'interférer avec l'activité neuronale ou de mimer cette activité avec une précision spatiale et temporelle pertinente.

Plusieurs pathologies sont concernées : dystonie, maladies d'Alzheimer et d'Huntington,...

Ce microscope intégrera la plateforme d'imagerie de l'IBENS. Le partage de cet équipement au sein d'une plateforme garantira son utilisation intensive et augmentera son impact.

Matériel à acquérir: 2 lasers TiSa femtoseconde (constituant la source lumineuse pour l'excitation biphotonique). Ces lasers permettront d'achever le poste expérimental.

3/ Porteur du projet : Alain CHEDOTAL - Institut de la Vision – Paris

« Cartographie tridimensionnelle des projections axonales dans le système nerveux en condition normale et pathologique »

Budget demandé : 172,771.53€

Budget total du projet : 172,771.53€

Accéder à l'organisation cellulaire des circuits neuronaux est essentiel pour comprendre comment ces circuits fonctionnent, se développent et peuvent être affectés par des maladies neurologiques. Cependant les projections axonales sont très longues, ce qui rend difficile le suivi individuel d'axones. Ainsi il est quasi impossible de reconstruire entièrement l'anatomie de ces neurones à longues projections. Une méthode qui permette de visualiser directement et rapidement la structure d'un circuit sur de grandes distances dans des cerveaux intacts serait donc extrêmement utile. Ce problème a été résolu avec l'introduction dans des souris transgéniques d'une ou plusieurs protéines fluorescentes, les souris Brainbow. Mais visualiser des circuits de grande taille nécessite cependant de couper le cerveau car la dispersion de la lumière dans les tissus empêche d'imager en profondeur. Pour résoudre ces difficultés, l'équipe du Dr Chédotal, ainsi que deux autres équipes (celle du Dr Gaspard à l'Institut du Fer à Moulin et celle du Dr Livet à l'Institut de la Vision) proposent d'employer une nouvelle technique d'imagerie, l'ultramicroscopie, qui est adaptée à l'observation d'échantillons de grande taille tout en conservant l'intégrité (cerveau entier, moelle épinière), d'axones individuels et est compatible avec l'imagerie multicolore.

L'ultramicroscope sera basé à l'Institut de la Vision, mais librement accessible à toutes les équipes des réseaux d'imagerie de l'UPMC et de l'ENP.

Matériel à acquérir : un ultramicroscope LV SY UMBAS.

Pour le CS, il s'agit d'un excellent projet scientifique proposé par 3 très bonnes équipes, présentant chacune leur projet, et le matériel demandé est technologiquement novateur. Aucun équipement de ce type n'est encore disponible à Paris et son acquisition permettra de lever des freins technologiques importants dans l'étude des connexions nerveuses.

4/ Porteur du projet : Marc LANDRY – Institut Magendie – Bordeaux

« Développement des techniques de cryopréparation pour l'étude de pathologies neuronales en microscopie électronique »

Budget demandé à la FRC : 182,000€

Budget total du projet : 376,000€ (194,000€ région Aquitaine)

Ce projet vise à comprendre les mécanismes de communication cellulaire dans le système nerveux central et leur implication dans les maladies neurologiques telles que les douleurs chroniques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson... Ce projet associe trois équipes du Neurocampus à l'Université de Bordeaux. Ces trois groupes utilisent les mêmes approches de microscopie électronique pour préciser la distribution subcellulaire et le rôle des récepteurs ionotropiques et métabotropiques. L'équipement sera dédié à la cryo-préparation de tissus nerveux ou de cultures couplé à un ultramicrotome hautement performant. La cryo-préparation permet de préserver les structures cellulaires proche de leur état natif. Ces méthodes contribuent à révéler avec une très haute résolution la structure élémentaire du système nerveux. Les problématiques concernées par l'utilisation de cette technologie sont les suivantes : abord des bases moléculaires des mécanismes de certaines douleurs chroniques ; analyse structurale des corrélats de dyskinésies impliquant les récepteurs

dopaminergiques D1 et analyse des processus moléculaires liés à certaines formes de mémorisation et d'apprentissage des épines dendritiques.

Cet équipement sera installé sur la plateforme de microscopie électronique du Bordeaux Imaging Center.

Matériel à acquérir : un Ultra Microtome, un Automate de Cryo-Substitution et un Automate de congélation rapide en haute pression.

5/ Porteur du projet : Philippe DJIAN – Institut des Neurosciences des Saints-Pères – Paris

« Un microscope confocal de nouvelle génération pour l'Institut des neurosciences des Saints-Pères »

Budget demandé : 200,000€

Budget total du projet : 240,000€ (20,000€ IFR 95 – 20,000€ BQR UFR 2010)

L'Institut des Neurosciences des Saints-Pères crée en 2010 est un des principaux instituts entièrement dédié aux neurosciences de la région parisienne. Il compte 7 unités (CNRS, INERM) pour un total d'environ 260 personnes. Il s'intéresse essentiellement aux neurosciences moléculaires et cellulaires, depuis des travaux fondamentaux sur la physiologie neuronale jusqu'à l'étude de maladies du système nerveux central comme les maladies de Huntington, de Parkinson, d'Alzheimer, la Sclérose Latérale Amyotrophique et l'Epilepsie.

Des progrès techniques considérables ont été accomplis ces dernières années en microscopie photonique et particulièrement confocal. Ces techniques d'imagerie sont particulièrement importantes en neurosciences cellulaires et sont utilisées par les sept équipes de l'institut. Ce projet concerne l'achat d'un microscope confocal de nouvelle génération qui remplacera celui acheté en 2001 qui est saturé et ne satisfait plus aux besoins nouveaux.

Matériel à acquérir : Microscope Confocal LSM 710.

Christian Michaud