

Follow Up Report for CIHR Fellowship Award in the Area of Dystonia

Title: Study of the involvement of relaxing glutamate and expression levels of neurotransmitter transporters in dyskinesia induced by L-DOPA

Source: Canadian Institute of Health Research (CIHR) and Dystonia Medical Research Foundation of Canada

Recipient: Manon Le Bel

Supervisor: Dr. Jean Gosselin

Duration: June 21, 2010 to May 31, 2012

Scientific Achievements

Les dystonies sont caractérisées par la contraction prolongée et involontaire d'un muscle d'une ou de plusieurs parties du corps. Ces mouvements anormaux involontaires sont associés à des dysfonctions du système nerveux central. En effet, ce sont les noyaux gris centraux, un ensemble de noyaux sous corticaux responsables du contrôle du mouvement, qui semblent principalement atteints au cours de cette pathologie. L'inflammation est de plus en plus soupçonnée pour jouer un rôle central dans plusieurs maladies neurodégénératives, mais les mécanismes sous-jacents sont très peu connus. Des interactions complexes entre le système nerveux et immunitaire pourraient être à l'origine de certaines dysfonctions neurologiques, c'est pourquoi nous avons exploré plus en détail cette avenue. Le rôle de la protéine MyD88 est très bien caractérisé pour son implication au niveau de la réponse immunitaire innée, mais très peu de choses sont connues en regard à son implication dans le système nerveux. Les souris déficientes pour la protéine MyD88 présentaient des symptômes moteurs s'apparentant à des dystonies, c'est pourquoi nous avons investigué plus en profondeur les caractéristiques comportementales mais aussi biochimiques que présentait ce modèle animal. Nos résultats ont démontré que ces rongeurs étaient atteints de déficiences locomotrices mais également de modifications dans les niveaux de certains neurotransmetteurs du cerveau. Nos résultats démontrent donc un lien entre une déficience au niveau du système immunitaire inné et l'apparition de troubles locomoteurs.

TRANSLATION

The dystonias are characterized by prolonged involuntary contraction of a muscle of one or more body parts. These abnormal involuntary movements are associated with central nervous system dysfunction. Indeed, it is the basal ganglia, a set of subcortical nuclei responsible for controlling the movement, which appear mainly affected during this pathology. Inflammation is increasingly suspected to play a central role in several neurodegenerative diseases, but the underlying mechanisms are largely unknown. Complex interactions between the nervous and immune systems could be the cause of certain neurological dysfunction, which is why we have further explored this avenue. The role of the MyD88 protein is well characterized for its involvement in the innate immune response, but very little is known with regard to its involvement in the nervous system. Mice deficient for the protein MyD88 exhibited motor symptoms resembling dystonia, which is why we investigated in more detail the behavioral characteristics but also biochemical presented by this animal model. Our results showed that these rodents were locomotor impairments but also alterations in the levels of certain neurotransmitters in the brain. Our results thus demonstrate a link between a deficiency in the innate immune system and the occurrence of musculoskeletal disorders.

Significance:

Publications et abrégés reliés à ces études

D'autres publications sont sur le point d'être soumises (1) ou publiées (1) en rapport avec les études effectuées dans le laboratoire du Dr. Jean Gosselin.

TRANSLATION

Publications and abstracts related to these studies Other publications are about to be submitted (1) or published (1) in connection with studies in the laboratory of Dr. Jean Gosselin.

Drouin-Ouellet J., **Lebel M**, *et al.*, MyD88 deficiency results in both cognitive and motor impairments in mice. Brain, Behavior, and immunity in press (2012). Impact factor: 3.96

Lebel M. *et al.*, Dystonias and Parkinson's Disease-Related Dystonias: What animal models have taught us. Submitted in Movement Disorders (2011) Impact factor: 4.48

Lebel M. *et al.*, The role of the MyD88-dependent inflammatory pathway in motor and cognitive behaviors. Canadian Association for Neuroscience, Quebec, Canada (2011)

Lebel M. *et al.*, The role of the MyD88-dependent inflammatory pathway in motor and cognitive behaviors. Quebec symposium on neurodegenerative disease therapeutics, Quebec, Canada (2011).

Signature: Manon LeBel

Date: 11 juin 2012