

Observer des étoiles dans le cerveau

Résumé Les astrocytes, des cellules en forme d'étoiles, représentent 20 à 40 % de la population des cellules gliales dans le cerveau. Ces cellules remplissent de nombreuses fonctions essentielles, comme le soutien aux neurones (neurotransmission, métabolisme), et participent aussi à la défense immunitaire (neuro-inflammation). Dans des conditions pathologiques telles que des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), les astrocytes subissent des changements morphologiques et fonctionnels. De nouveaux radiotraceurs pour l'imagerie en tomographie par émission de positons (TEP) sont en cours de développement pour cibler spécifiquement ces astrocytes afin de suivre leur évolution au cours des maladies neurodégénératives. Ces radiotraceurs seront des outils qui permettront *in vivo* d'évaluer les différentes stratégies thérapeutiques ciblant ces cellules. L'objectif de ce projet est d'identifier si ces radioligands sont capables d'imager mais surtout de différencier des états d'activation spécifiques des astrocytes en relation avec des processus pathologiques. Pour ce faire, des approches pharmaco-TEP *in vivo* seront combinées à des études post-mortem. Les études de pharmaco-TEP permettront de définir l'affinité des radioligands pour leur cible astrocytaire et si cette affinité est modulée par l'état de réactivité des astrocytes : une information clé pour la caractérisation des radioligands et l'interprétation des résultats d'imagerie TEP en vue de leur application clinique.

Mots-clés Astrocyte, maladies neurodégénératives, imagerie TEP, analyse post-mortem, biomarqueurs.

Abstract Observing stars in the brain

Astrocytes, star-shaped cells, represent 20 to 40% of the glial cell population in the brain. These cells perform many essential functions, such as supporting neurons (neurotransmission, metabolism), and also participate in immune defense (neuroinflammation). In pathological conditions such as neurodegenerative diseases (Alzheimer, Parkinson), astrocytes undergo morphological and functional changes. New radiotracers for positron emission tomography (PET) imaging are being developed to specifically target these astrocytes in order to monitor their evolution during neurodegenerative diseases. These radiotracers are tools allowing the evaluation of different therapeutic strategies targeting these cells *in vivo*. The objective of this project is to identify whether these radioligands are capable of imaging but above all differentiating specific activation states of astrocytes in relation to pathological processes. To achieve this, *in vivo* pharmaco-PET approaches are combined with post-mortem studies. Pharmaco-PET studies will make it possible to define the affinity of radioligands for their astrocyte target and whether this affinity is modulated by the state of reactivity of the astrocytes: a key information for characterizing radioligands and interpreting PET imaging results for their clinical application.

Keywords Astrocyte reactivity, PET imaging, post-mortem analysis, neurodegenerative diseases, biomarkers.

La réactivité astrocytaire

Jusqu'à 50 % des cellules du système nerveux central (SNC) sont des cellules gliales, qui jouent un rôle important dans le développement, la plasticité et le vieillissement du SNC. Les principales populations gliales comprennent les oligodendrocytes, les cellules microgliales, les épendymocytes et les astrocytes. Ces derniers, qui doivent leur nom à leur forme en étoile (*astro*, étoile ; *cyte*, cellule), constituent la population gliale la plus abondante du SNC avec de nombreuses fonctions comme le maintien de l'homéostasie énergétique, la modulation de la plasticité synaptique, le recyclage des neurotransmetteurs et le maintien de la barrière hémato-encéphalique [1]. La recherche sur les astrocytes a mis en évidence leur impact dans des maladies du SNC, telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). En réponse à des conditions pathologiques, les astrocytes subissent de multiples changements morphologiques, fonctionnels et d'expression moléculaire, communément appelés « réactivité astrocytaire » [2].

Ainsi, des études microscopiques ont montré une modification du cytosquelette par l'augmentation d'expression des principales protéines des filaments intermédiaires des astrocytes, telles que la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), mais

aussi la nestine, la synemine ou encore la vimentine. Cette réorganisation du cytosquelette donne lieu à de multiples changements morphologiques comme l'hypertrophie astrocytaire, reconnue depuis longue date comme le signe universel de pathologie du SNC [3.] En plus des altérations morphologiques, des approches moléculaires à haut débit ont dévoilé divers changements dans le transcriptome d'astrocytes réactifs isolés de modèles animaux de différentes maladies du SNC [4]. Ces modifications morphologiques et moléculaires entraînent des changements fonctionnels, par lesquels les astrocytes perdent ou gagnent des fonctions. Ainsi, la réactivité astrocytaire a été liée à une augmentation d'expression et densité enzymatique de la monoamine oxydase B (MAO-B), comme observée dans plusieurs pathologies du SNC [2]. La MAO-B est l'un des deux sous-types d'enzymes monoamines oxydases majoritairement présent dans le cerveau (deux à trois fois plus présent que l'autre sous-type, la MAO-A) [5], qui se trouve principalement sur les membranes mitochondriales externes des astrocytes. À part leur rôle dans la désamination oxydative des neurotransmetteurs monoaminergiques tels que la dopamine ou la noradrénaline, la MAO-B est également considérée comme un facteur clé dans l'étiologie du vieillissement normal et des troubles neurologiques liés à l'âge tels que les maladies d'Alzheimer et

de Parkinson [6]. La catalyse du substrat par l'enzyme produit du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), source de stress oxydatif, qui peut à son tour entraîner des dommages cellulaires [7].

Les défis de l'imagerie de la réactivité astrocytaire en médecine nucléaire

La tomographie par émission de positons (TEP), technique d'imagerie nucléaire basée sur l'injection intraveineuse d'une molécule (également appelée radiotracteur) radiomarquée avec un isotope émetteur de positons (β^+) à courte durée de vie, permet d'imager plusieurs fonctions du cerveau, comme son métabolisme. Pour éviter l'interférence avec les processus biologiques, le radiotracteur est injecté à très faible dose (à dose traceuse, de l'ordre du microgramme).

Ainsi, des radiotraceurs spécifiques des cibles astrocytaires impliquées dans les remodelages morphologiques, moléculaires et fonctionnels précoces permettraient de mieux comprendre les réponses astrocytaires aux processus neuro-dégénératifs. Les radiotraceurs actuels pour l'imagerie des astrocytes réactifs sont sélectifs de la MAO-B. Le signal TEP représente la densité enzymatique de la MAO-B, considérée comme un biomarqueur d'astrogliose dans diverses pathologies du SNC [8].

Récemment, le site de liaison d'I2-imidazoline, I2BS, situé sur la partie non catalytique des MAO [9], a également été suggéré comme cible astrocytaire potentielle pour l'imagerie TEP compte tenu de la fonction physiologique des sites d'I2-imidazoline dans la régulation des niveaux de GFAP [10]. Plusieurs ligands existent pour I2BS, dont seul [^{11}C]BU99008 a des caractéristiques satisfaisantes pour être utilisé en étude clinique (bonne pénétration dans le cerveau, haute spécificité pour la cible, une pharmacocinétique adaptée à la demi-vie de l'isotope, etc.). Avec ce ligand, la réactivité astrocytaire liée au vieillissement – un processus biologique peu exploré – a pu être démontrée en comparant des sujets sains âgés de 45 à 75 ans [11]. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson à des stades précoces [12], des études cliniques utilisant [^{11}C]BU99008 ont montré un signal TEP plus élevé comparé aux sujets sains, suggérant une réactivité astrocytaire liée aux processus pathologiques.

Dans l'ensemble, ces études suggèrent le potentiel de ce ligand en tant que biomarqueur de la réactivité astrocytaire. De plus, une étude post-mortem sur le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer comparant ce ligand à un ligand de référence pour la MAO-B a relevé un schéma de liaison similaire entre les deux ligands, mais a suggéré un meilleur contraste pour le ligand BU99008 [13]. Cette même étude a également comparé les sites de liaison dans le cerveau de personnes âgées avec ceux de patients décédés de la maladie d'Alzheimer. Les résultats ont montré la présence de différents sites de liaison pour le ligand, avec des affinités allant de très élevée à faible, et semblent suggérer que l'affinité de certains sites évolue entre sujets sains et patients atteints de la maladie d'Alzheimer [13], ce qui peut impacter de manière significative le signal TEP.

En résumé, des études cliniques utilisant l'imagerie TEP dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson ont mis en évidence une augmentation du signal I2BS qui semble être associée à une réactivité astrocytaire autre que celle du vieillissement. Le signal mesuré en TEP est déterminé par l'affinité du ligand pour la cible et le nombre de cibles disponibles. Cependant, on ne sait pas si chez les sujets atteints de la maladie

d'Alzheimer ou de Parkinson, ce signal TEP correspond à un changement d'affinité ou à un changement de densité de cibles I2BS. Nous proposons ici une stratégie pour mieux comprendre le signal mesuré en TEP, ainsi que l'état de réactivité astrocytaire lié à ce signal TEP (figure 1). Une meilleure compréhension des biomarqueurs TEP aura un impact majeur sur les études cliniques et le développement de stratégies thérapeutiques.

Une meilleure compréhension de l'image TEP clinique grâce aux études précliniques

Contrairement aux études chez l'homme, les études précliniques sur modèle animal permettent de réaliser des études d'imagerie incluant des modulations pharmacologiques, et de réaliser des études *ex vivo* (post-mortem) chez le même animal, ce qui permet de coupler les données d'imagerie TEP obtenues *in vivo* aux données *ex vivo* obtenues par d'autres techniques telles que microscopie, séquençage à haut débit, etc. De plus, un modèle animal expérimental permet de modifier des processus biologiques de manière contrôlée, de sorte que chaque animal est son propre témoin. Ainsi, l'imagerie TEP préclinique porte une valeur importante dans la validation des radiotraceurs en tant que biomarqueur.

Dans le cadre des études précliniques, l'objectif est de déterminer les caractéristiques de liaison de [^{11}C]BU99008, ainsi que les caractéristiques de la réactivité des astrocytes afin de permettre une meilleure interprétation du signal TEP en clinique.

Caractéristiques de la liaison du ligand BU99008

In vivo, l'amplitude du signal TEP est déterminée par le rapport B_{max}/K_d , où B_{max} représente le nombre maximum de cibles disponibles et K_d (parfois noté $AppK_d$ pour « K_d apparent *in vivo* ») la constante de dissociation (inverse de l'affinité). Ces deux paramètres sont couplés et non mesurables séparément habituellement en TEP. Ainsi, pour un changement de signal TEP observé, on ne peut pas savoir si cela provient d'une modification de la densité de cibles (B_{max}), due par exemple à la mort cellulaire de l'astrocyte, ou bien de l'affinité du ligand pour la cible (K_d), due par exemple à un changement de conformation de celle-ci. Des hypothèses sont souvent faites, basées sur des connaissances *a priori* sur la cible ou le ligand, pour interpréter les résultats d'image TEP. Une approche d'imagerie pharmacocinétique et dynamique par imagerie TEP, qui consiste en la co-administration avec le radioligand d'une drogue spécifique en compétition avec le radioligand pour la cible en question, permet de répondre à ces questions, et l'ensemble de ces études d'imagerie TEP sera référencé pour la suite par l'acronyme « pharmacoTEP ». La drogue en compétition avec le radiotracteur est administrée à des doses pharmacologiques et peut être la même molécule que le radioligand, simplement non radiomarquée (ligand froid), ou une autre molécule spécifique pour la cible comme un médicament. Ainsi, lorsque la drogue co-administrée est le ligand froid, on obtient des informations sur l'affinité du radioligand lui-même. Généralement, les caractéristiques de liaison entre cible et radioligand sont établies par des études *in vitro*, mais ces expériences ne représentent pas toujours la situation *in vivo*. À ce jour, l'affinité du ligand BU99008 n'a jamais été estimée *in vivo*, et d'autant moins en fonction de la réactivité astrocytaire liée à une pathologie. Des études d'imagerie pharmaco-TEP réalisées avec le [^{11}C]BU99008 et la co-administration

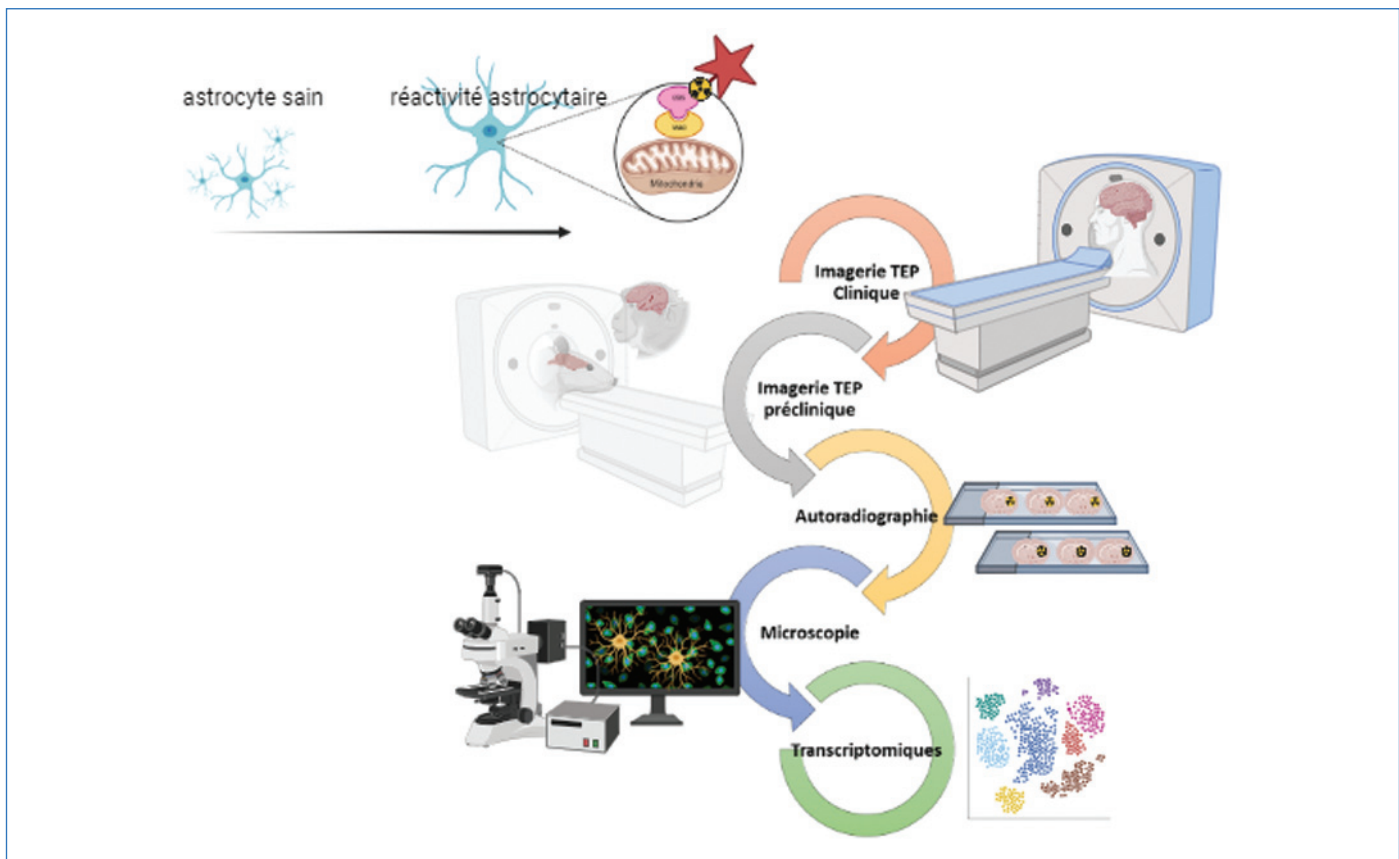


Figure 1 - Représentation schématique d'une stratégie de validation d'un radioligand ($[^{11}\text{C}]\text{BU99008}$), biomarqueur de la réactivité astrocytaire, par la création d'un continuum de données entre l'imagerie TEP *in vivo*, l'autoradiographie, la microscopie et les données transcriptomiques, afin de mieux comprendre la biologie sous-jacente à la cible du radioligand.

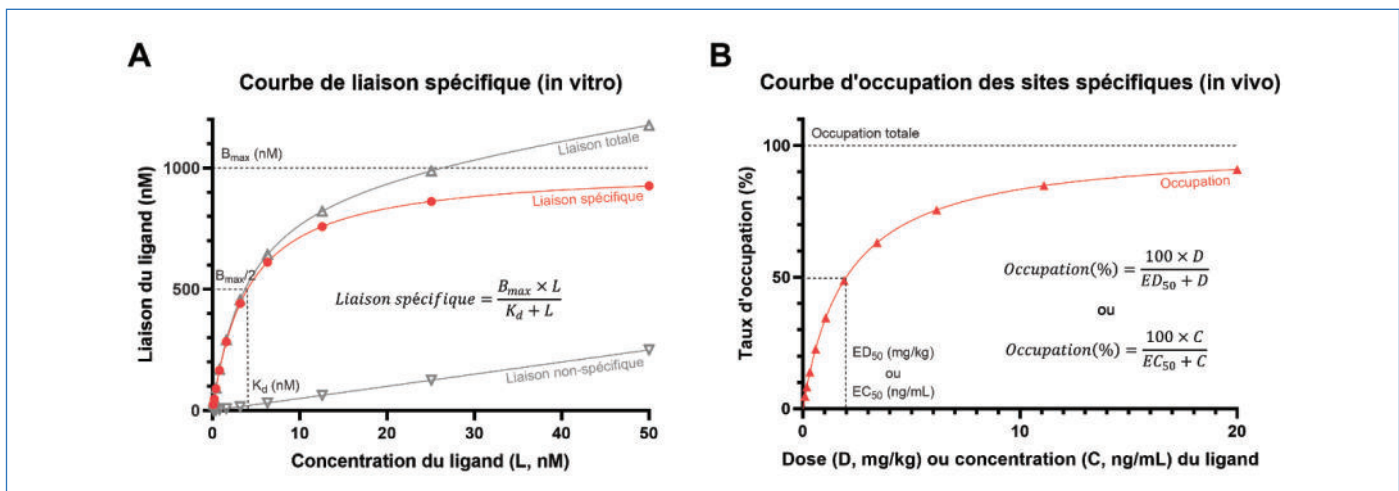


Figure 2 - A) Courbes *in vitro* de liaison totale, non spécifique et spécifique. La courbe de liaison spécifique permet d'estimer la constante de dissociation (K_d) ainsi que la densité de cibles (B_{max}). B) Courbe *in vivo* d'occupation des sites qui permet d'estimer ED_{50} ou EC_{50} .

du BU99008 (ligand froid) à des doses pharmacologiques, réalisées chez le même animal avant et après l'induction d'une réactivité astrocytaire, fournissent des informations sur l'affinité de BU99008 *in vivo* (avant induction), ainsi que sur toute modification potentielle de l'affinité du ligand ou de la densité de la cible due à l'expression de l'I2B5 ou à des changements morphologiques (après induction).

Des études de saturation sont généralement effectuées *in vitro* utilisant le $[^3\text{H}]\text{BU99008}$ pour mesurer l'affinité de BU99008 [13]. Pour ces études, différents tubes contenant des homogénats de cerveaux sont incubés avec des concentrations croissantes d'activité du radioligand. La gamme de concentrations est choisie telle que le niveau d'occupation (ou

de saturation) des cibles aille de faible (peu de cibles liées au ligand) à très élevé (la plupart des cibles sont liées au ligand) (figure 2A). La radioactivité fixée dans les échantillons est comptée et ces mesures permettent d'obtenir une courbe de liaison totale (spécifique + non spécifique) en fonction de la concentration du ligand. Pour déterminer la liaison non spécifique, les homogénats sont incubés dans un deuxième jeu de tubes contenant la même gamme de concentrations de radio-traceur mais dans lesquels un excès de ligand froid correspondant à une dose saturante (occupant 100 % des sites spécifiques) est ajouté. Ces mesures permettent d'obtenir une courbe de liaison non spécifique en fonction de la concentration du ligand. La courbe de liaison spécifique est alors

obtenue en soustrayant la courbe de liaison non spécifique de la courbe de liaison totale. Cette courbe est ensuite analysée par régression non linéaire pour déterminer des paramètres tels que l'affinité du ligand pour sa cible (K_d) ainsi que la densité de cibles (B_{max}) (figure 2A). L'équation de la régression non linéaire est décrite ici dans le cas d'un seul site de liaison spécifique (figure 2A). Il est également possible d'utiliser des équations plus complexes qui permettent de tester la possibilité de plusieurs sites de liaison [13].

Pour les études *in vivo* de pharmacotEP, on procède de façon similaire. La drogue co-injectée à des doses pharmacologiques avec le radioligand va occuper une partie des sites spécifiques, et ainsi moins de sites seront disponibles pour le radioligand, ce qui va engendrer une diminution du signal TEP. Plusieurs études pharmacotEP sont réalisées, avec une gamme de doses de drogue correspondant à une faible occupation des sites (faible diminution du signal TEP), à une forte occupation des sites, voire à saturation totale (forte diminution du signal TEP), permettant une modulation du signal TEP. Cela permet de générer une courbe de saturation *in vivo* équivalente à celle obtenue *in vitro*. Le pourcentage d'occupation des sites est ensuite calculé en fonction de la dose ou de la concentration plasmatique de la drogue. Une analyse de cette courbe par régression non linéaire permet alors d'obtenir des paramètres tels que l' ED_{50} (dose pour laquelle le signal TEP a diminué de moitié, ou de façon équivalente, pour laquelle 50 % des sites spécifiques sont occupés par la drogue), ou l' EC_{50} (concentration plasmatique pour 50 % d'occupation) (figure 2B). Classiquement en pharmacologie, ED_{50} et EC_{50} sont définies par rapport à l'effet maximum d'un médicament et représentent la puissance de celui-ci. Ici, ces deux mesures sont définies par rapport au taux d'occupation des sites spécifiques et représentent deux analogues pharmacologiques de la constante de dissociation K_d . Il est en fait possible, avec des données supplémentaires telles que la fraction de ligand libre dans le plasma, ou bien une estimation de la concentration de ligand libre dans le cerveau, d'obtenir une estimation *in vivo* de K_d (parfois noté $AppK_d$) ainsi que B_{max} .

Ainsi, les études *in vivo* de pharmacotEP permettent une mesure de l'affinité du radioligand pour la cible spécifique. Et dans le cadre d'induction de réactivité astrocytaire dans des modèles animaux, elles permettent une évaluation d'une modification potentielle de l'affinité. Cette information permettra un éclairage nouveau sur les résultats cliniques récents obtenus par imagerie TEP avec [^{11}C]BU99008.

Analyses post-mortem en support des données *in vivo*

L'affinité de l'I2BS pour BU99008 chez des patients atteints de la maladie Alzheimer ne serait pas tout à fait la même que chez des sujets âgés, mais la biologie sous-jacente à ce changement d'affinité n'est pas connue. L'hypothèse que la réactivité astrocytaire induite par les maladies neurodégénératives génère certaines modifications au niveau d'I2BS, différentes de celles induites par le vieillissement, reste à démontrer. Si les changements d'affinité impactés par un changement de conformation peuvent être considérés comme des modifications fonctionnelles de la réactivité astrocytaire, l'établissement d'un lien avec l'expression moléculaire et avec les changements morphologiques de ces mêmes astrocytes réactifs contribuera à une meilleure compréhension de l'état de réactivité astrocytaire, et par conséquent du signal TEP [^{11}C]BU99008 en tant que biomarqueur de la réactivité astrocytaire.

L'expression moléculaire des astrocytes réactifs est analysée en évaluant le taux de transcription de différents gènes dans des conditions pathologiques. Si la RT-qPCR, la réaction en chaîne par polymérase quantitative à partir d'un échantillon d'ARN, est utile pour quantifier l'expression de quelques gènes, elle ne peut détecter que des séquences connues et identifiées au préalable. En revanche, la transcriptomique, plus précisément le séquençage de l'ARN (RNA-Seq), permet d'étudier à la fois la séquence et la quantité de tous les ARN dans un échantillon biologique. De plus en plus d'études TEP cliniques combinent des données d'expression génique, provenant d'atlas cérébraux en libre accès, avec des données d'imagerie *in vivo*, afin d'améliorer la compréhension des voies biologiques ou des mécanismes pathologiques qui sous-tendent l'imagerie des maladies neurodégénératives. Ainsi, une étude clinique combinant l'imagerie TEP du [^{11}C]BU99008 avec des données transcriptomiques, provenant des banques de données, a bien confirmé la contribution des cellules astrocytaires au signal TEP, mais a suggéré également l'implication d'autres cellules gliales et des neurones. Pour une comparaison plus détaillée du signal TEP avec les données transcriptomiques, et ceci au niveau individuel, l'utilisation de modèles précliniques est essentielle pour obtenir des informations plus spécifiques liées à un phénotype à un moment donné. En effet, à part l'augmentation d'expression attendue de certains gènes, comme la GFAP, la vimentine, S100 β (impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire et la réponse immunitaire dont l'expression est augmentée dans les astrocytes réactifs) ou encore le TNF- α (une cytokine pro-inflammatoire produite par les astrocytes en réponse à des lésions ou à l'inflammation), l'analyse transcriptomique pourra contribuer à identifier de nouvelles protéines, et potentiellement des cibles thérapeutiques, jouant un rôle dans la réactivité astrocytaire observée par l'imagerie TEP du [^{11}C]BU99008. Pour une analyse encore plus poussée jusqu'au niveau cellulaire, ce qui permettrait d'identifier les différents sous-types d'astrocytes, il faudrait procéder au séquençage de l'ARN d'une seule cellule (scRNA-seq), après triage cellulaire d'échantillons de tissus, et ceci couplé à une étude de liaison cellulaire du radioligand. Néanmoins, les difficultés techniques d'une telle approche résident dans la possibilité de récupérer suffisamment de cellules vivantes n'ayant pas subi de modifications significatives lors de la dissociation du tissu et du tri cellulaire.

Une autre approche pour mieux caractériser la liaison d'un radioligand TEP consiste à coupler les données TEP *in vivo* à des données de microscopie *in vitro*. En effet, la microscopie optique ou fluorescente permet de visualiser des protéines d'intérêt dans les cellules après marquage par immunohistochimie ou immunofluorescence des coupes tissulaires. L'immunofluorescence présente l'avantage de permettre un marquage multiple afin d'étudier simultanément la présence et la localisation de plusieurs protéines dans la même section de tissu. Sachant que l'I2BS n'a pas d'anticorps spécifique, que des antagonistes I2BS font augmenter l'immunoréactivité GFAP et que l'I2BS se trouve sur la MAO-B, il serait donc intéressant de coupler le signal TEP à la présence de ces deux protéines, la GFAP et la MAO-B. De plus, des études transcriptomiques pourraient également diriger le choix vers d'autres cibles pour une corrélation du signal TEP avec des données de microscopie. Étant donné que la résolution de l'imagerie TEP, de l'ordre du μm , est loin de la résolution microscopique, de l'ordre du μm , une autre technique souvent utilisée en

intermédiaire pour combler l'écart entre les deux techniques est l'autoradiographie. Cette méthodologie, effectuée *ex vivo* ou *in vitro*, se base sur l'incubation des coupes tissulaires radiomarquées avec une émulsion ou un film photographique. L'immunohistochimie ou fluorescence est ensuite effectuée sur les mêmes coupes ou sur des coupes adjacentes. Ainsi, un continuum de données peut être créé entre l'imagerie TEP *in vivo*, l'autoradiographie, la microscopie et les données transcriptomiques, afin de mieux comprendre le signal TEP issu de [¹¹C]BU99008 en tant que biomarqueur de la réactivité astrocytaire.

Vers les études cliniques

Compte tenu du rôle central des astrocytes dans les conditions physiologiques et pathologiques, l'identification de biomarqueurs de la réactivité astrocytaire permettrait de mieux comprendre l'implication des astrocytes dans les processus pathologiques, et d'évaluer des stratégies thérapeutiques dirigées contre l'astrocyte réactif. Récemment, des études cliniques ont présenté le radioligand [¹¹C]BU99008 comme un biomarqueur de la réactivité astrocytaire précoce dans les maladies neurodégénératives. Cependant, il n'existe que peu de données disponibles sur sa cible, I2BS, et sur les caractéristiques des astrocytes réactifs ciblés par ce radioligand. Pour y répondre, nous proposons une stratégie qui permet de coupler les caractéristiques de liaison entre le radioligand et sa cible à l'expression de la cible *in vivo*. Ces études précliniques doivent permettre de valider les biomarqueurs, mais également de mieux concevoir les futures études cliniques qui utiliseront ces biomarqueurs.

- [1] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, Physiology of astroglia, *Physiol. Rev.*, **2018**, 98(1), p. 239-389.
- [2] C. Escartin *et al.*, Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions, *Nat. Neurosci.*, **2021**, 24(3), p. 312-325.
- [3] W.L. Andriezen, The neuroglia elements in the human brain, *Br. Med. J.*, **1893**, 2(1700), p. 227-230.
- [4] S. Das, Z. Li, A. Noori, B.T. Hyman, A. Serrano-Pozo, Meta-analysis of mouse transcriptomic studies supports a context-dependent astrocyte reaction in acute CNS injury versus neurodegeneration, *J. Neuroinflammation*, **2020**, 17(1), 227.
- [5] J.H. Meyer, J. Braga, Development and clinical application of positron emission tomography imaging agents for monoamine oxidase B, *Front. Neurosci.*, **2022**, 15 (www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.773404).
- [6] M.J. Kumar, J.K. Andersen, Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease, *Mol. Neurobiol.*, **2004**, 30(1), p. 77-89.
- [7] E.O. Olufunmilayo, M.B. Gerke-Duncan, R.M.D. Holsinger, Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders, *Antioxidants*, **2023**, 12(2) (www.mdpi.com/2076-3921/12/2/517).
- [8] Y. Liu, H. Jiang, X. Qin, M. Tian, H. Zhang, PET imaging of reactive astrocytes in neurological disorders, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2022**, 49(4), p. 1275-87.
- [9] F. Tesson *et al.*, Localization of I2-imidazoline binding sites on monoamine oxidases, *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270(17), p. 9856-61.
- [10] G. Olmos, R. Alemany, P.V. Escriba, J.A. García-Sevilla, The effects of chronic imidazoline drug treatment on glial fibrillary acidic protein concentrations in rat brain, *Br. J. Pharmacol.*, **1994**, 111(4), p. 997-1002.
- [11] M.A. Mohamed *et al.*, Astroglialosis in aging and Parkinson's disease dementia: a new clinical study with 11C-BU99008 PET, *Brain Commun.*, **2022**, 4(5), fcac199.
- [12] C.A. Parker, D.J. Nutt, R.J. Tyacke, Imidazoline-I2 PET tracers in neuroimaging, *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24(12), 9787.
- [13] A. Kumar *et al.*, Astroglial tracer BU99008 detects multiple binding sites in Alzheimer's disease brain, *Mol. Psychiatry*, **2021**, 26(10), p. 5833-47.

Chloé JAGER*, doctorante, **Caroline JAN**, ingénieure de recherche, **Olivier BARRET**, chercheur, et **Nadja VAN CAMP**, directrice de recherche, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, MIRCen, Laboratoire des maladies neurodégénératives, Fontenay-aux-Roses.

* chloe.jager@cea.fr

SCF Chemical Biology Symposium 2024

Chemistry meets Biology



A meeting organized by SCF-ChemBio
at the frontiers between Chemistry and Biology

ON THE CAMPUS OF UNIVERSITY PARIS SACLAY
BÂTIMENT HENTI MOISSAN

January 24-26, 2024

<https://scf-chembio2024.com>