

DISS. ETH No. 16765

Functions of Nogo-A
for the maintenance of the adult CNS

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

Elisabeth ALOY

DEA Neurosciences, Université Louis Pasteur, Strasbourg

Born November 14, 1978

Citizen of France

accepted on the recommendation of

Prof. Martin Schwab, examiner

Prof. Joram Feldon, co-examiner

Dr. Jean-Christophe Cassel, external co-examiner

2006

Résumé

L'intégrité du fonctionnement cognitif dépend de la précision de la connectivité des réseaux neuronaux et de leur plasticité. Il a été montré que la molécule Nogo-A est régulée dans diverses maladies neurologiques associées à des dysfonctionnements de la connectivité neuronale. Nogo-A a été découvert comme étant associé à la myéline et jouant un rôle inhibiteur de la régénération et de la plasticité dans le SNC. Nogo-A a également été montré comme étant présent dans les neurones avec un pattern temporel d'expression très spécifique pendant le développement post-natal. Le **premier chapitre** de la présente thèse est une revue des fonctions connues de la famille de protéines Nogo. Dans les 2 chapitres suivants, nous avons investigué le rôle joué par Nogo-A dans la fonction et morphologie de la synapse. Nous avons également étudié les conséquences fonctionnelles de la délétion de Nogo-A sur le comportement afin de mieux comprendre le rôle joué par Nogo-A dans le SNC intact.

Dans les **chapitres II et III**, nous démontrons pour la première fois à ce jour la fonction jouée par Nogo-A neuronale comme inhibiteur de la croissance et stabilité axonale et dendritique. Nous avons trouvé que Nogo-A est exprimé au niveau des sites synaptiques au moment de la maturation synaptique et son expression est consécutivement réduite après cette période. Les souris surexprimant ou n'exprimant pas Nogo-A montrent, respectivement, une réduction ou augmentation de la croissance des axones et dendrites. Nogo-A est également impliqué dans la morphologie des épines dendritiques et de leurs spécialisations postsynaptiques et par conséquent, influence la plasticité synaptique. Notre analyse morphologique et par microarray sur des cellules de Purkinje surexprimant Nogo-A a révélé que Nogo-A influence la morphologie neuronale par médiation de la signalisation des petites GTPases et de leurs effecteurs du cytosquelette. L'influence inhibitrice exercée par Nogo-A dans les neurones sur la stabilité synaptique résulte en des déficits de l'apprentissage associatif moteur et de la coordination chez les souris surexprimant Nogo-A. Par conséquent, nous avons identifié un rôle essentiel de Nogo-A neuronal dans la fonctionnalité et plasticité de la synapse.

Dans les **chapitres IV et V**, nous avons investigué le rôle joué par Nogo-A dans le SNC intact par analyse des conséquences comportementales de la délétion de Nogo-A. Nous avons identifié que Nogo-A n'est pas requis pour les fonctions motrices et cognitives basiques. La suppression de Nogo-A a induit des déficits de fonctions cognitives complexes, connues comme étant régulées par de fins réglages de la libération de neurotransmetteurs. Les souris knockout pour Nogo-A montrent une modification des réponses émotionnelles ainsi que des

déficits de la flexibilité mentale et de l'analyse d'informations non pertinentes. Par conséquent, Nogo-A est requis pour l'accomplissement de certaines fonctions cognitives complexes.

Summary

Proper cognitive functioning depends on the precise connectivity of neural networks and their plastic properties. Nogo-A has been shown to be regulated in various neurological diseases associated with abnormal neural wiring, suggesting the implication of this molecule in various functions. Nogo-A was first discovered as a myelin associated inhibitor of regeneration and plasticity in the adult CNS. Nogo-A was found to be present in neurons with a specific temporal pattern of expression during postnatal development. We review all the described functions of the Nogo family of proteins in **chapter I**. In the next chapters of the present thesis, we investigated the role played by neuronal Nogo-A in synapse function and morphology. Additionally, we studied the consequences of Nogo-A deletion on behavioral functions to get insights into the role played by Nogo-A in the intact CNS.

In **chapters II** and **III**, we demonstrate for the first time a role for neuronal Nogo-A as a negative regulator of axonal and dendritic growth and stability in the adult CNS. We found that Nogo-A is expressed at synaptic sites at the time of synapse maturation and is downregulated thereafter. Mice overexpressing or lacking Nogo-A in cerebellar Purkinje cells show, respectively, reduced or increased axonal and dendritic growth. Nogo-A is also involved in shaping dendritic spines and their postsynaptic specializations, thus, influencing synaptic plasticity. Our microarray and morphological analysis of Purkinje cells overexpressing Nogo-A revealed that Nogo-A influences neuronal morphology by mediating the small GTPase signaling and their downstream cytoskeletal effectors. The negative influence of neuronal Nogo-A on synapse stabilization led to impaired associative motor learning and coordination deficits in mice overexpressing Nogo-A in cerebellar Purkinje cells. Thus, we identified an essential role of neuronal Nogo-A in synapse plasticity and function.

In **chapters IV** and **V**, we investigated the role played by Nogo-A in the intact adult CNS by analyzing the behavioral consequences of Nogo-A deletion. We found that Nogo-A is not required for basic motor and cognitive functions. On the other hand, the deletion of Nogo-A led to specific deficits of complex cognitive functions, known to be regulated by the fine tuning of neurotransmitters. Mice lacking Nogo-A show modified emotional responsiveness, impaired mental flexibility and processing of irrelevant information. Thus, Nogo-A is physiologically required for some higher cognitive functions.

The present thesis provides important insights into the role played by Nogo-A in the maintenance and functioning of the CNS.