

Visualisation en 3D d'un embryon de souris (13<sup>e</sup> jour du développement embryonnaire) préalablement immunomarcué in toto et rendu transparent par technique iDisco. La vue latérale représente la migration des neurones à GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ; immunomarcage en vert) et la matrice de migration (immunomarcage par la périphérine en magenta).

© P. Giacobini, S.A. Malone, Inserm U1172, Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert, Lille.





## FAITS MARQUANTS 2017

*Pour élaborer ces “faits marquants 2017”, les membres du Conseil d’Administration de la Société des Neurosciences ont sélectionné quelques publications parmi les plus remarquables dans leur discipline. Les magnifiques découvertes présentées ici témoignent de la vitalité des Neurosciences françaises et de la réalité de l’avancement des connaissances dans toutes les branches des Neurosciences, grâce aux chercheurs en France. Bien d’autres articles auraient mérité d’être dans cet échantillon !*

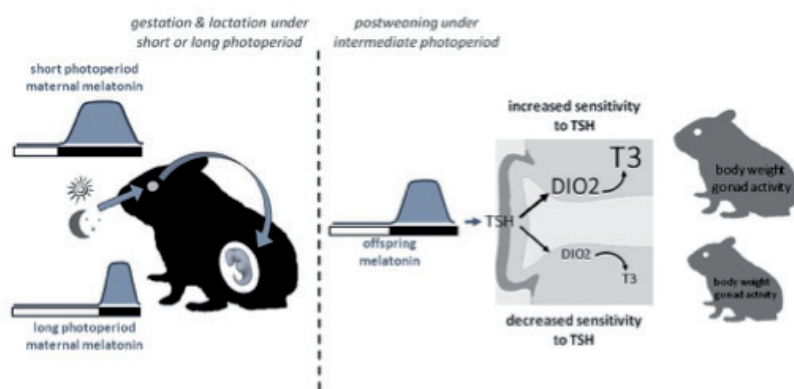
*Pour la sélection 2018, tous les membres de la Société des Neurosciences sont invités à envoyer les articles qu’ils ont “écrits ou lu” avec la mention “fait marquant, pour sélection ultérieure” à : [highlights@societe-neurosciences.fr](mailto:highlights@societe-neurosciences.fr)*



<b><i>La mélatonine maternelle est un horoscope endocrinien</i></b> <i>Maternal photoperiod programmes hypothalamic thyroid hormone action via the fetal pituitary gland</i> <b>Saenz de Miera C et al., PNAS</b>	<b>6</b>
<b><i>Obésité et inflammation : tout se passe dans la tête ?</i></b> <i>Inhibiting Microglia Expansion Prevents Diet-induced Hypothalamic and Peripheral Inflammation</i> <b>André C et al., Diabetes</b>	<b>7</b>
<b><i>La Nétrine-1 n'est pas une molécule chimio-attractrice pour les axones</i></b> <i>Floor plate-derived Netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance</i> <b>Dominici C et al., Nature</b>	<b>8</b>
<b><i>La huntingtine, une protéine essentielle à l'assemblage du cortex cérébral</i></b> <i>Huntingtin-mediated Multipolar-Bipolar Transition of Newborn Cortical Neurons is Critical for their Postnatal Neuronal Morphology</i> <b>Barnat M et al., Neuron</b>	<b>9</b>
<b><i>Le centrosome : un poste d'aiguillage pour la neurogenèse ?</i></b> <i>Differential Routing of Mindbomb1 via Centriolar Satellites Regulates Asymmetric Divisions of Neural Progenitors</i> <b>Tozer S et al., Neuron</b>	<b>10</b>
<b><i>Un nouveau protagoniste de la mémoire temporelle</i></b> <i>Updating temporal expectancy of an aversive event engages striatal plasticity under amygdala control</i> <b>Dallérac et al., Nat Commun</b>	<b>11</b>
<b><i>Comblent les vides pour ne pas oublier: une fonction essentielle du CA1 hippocampique</i></b> <i>Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation</i> <b>Sellami A et al., PNAS</b>	<b>12</b>
<b><i>Le noyau du lit de la strie terminale : un anxiolytique naturellement efficace !</i></b> <i>NMDA-receptor-dependent plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis triggers long-term anxiolysis</i> <b>Glangetas C et al., Nat Commun</b>	<b>13</b>
<b><i>La tyrosine kinase Pyk2 est essentielle pour la plasticité des synapses de l'hippocampe</i></b> <i>Pyk2 tyrosine kinase is essential for hippocampal synapses plasticity</i> <b>Giralt A et al., Nat Commun</b>	<b>14</b>
<b><i>La diffusion des récepteurs AMPA : un processus clé dans la potentialisation à long terme et la mémoire ?</i></b> <i>Hippocampal LTP and contextual learning require surface diffusion of AMPA receptors</i> <b>Penn AC et al., Nature</b>	<b>15</b>
<b><i>Des nanosynapses électroniques capables d'apprendre !</i></b> <i>Learning through ferroelectric domain dynamics in solid-state synapses</i> <b>Boyn et al., Nat Commun</b>	<b>16</b>
<b><i>PTCHD1 : un nouvel acteur synaptique impliqué dans l'autisme et les déficiences intellectuelles ?</i></b> <i>Ptchd1 deficiency induces excitatory synaptic and cognitive dysfunctions in mouse</i> <b>Ung DC et al., Mol Psychiatry</b>	<b>17</b>
<b><i>Fumer augmenterait la sensibilité au stress</i></b> <i>Nicotinic receptors mediate stress-nicotine detrimental interplay via dopamine cells' activity</i> <b>Morel C et al., Mol Psychiatry</b>	<b>18</b>
<b><i>Comment le système nerveux central génère-t-il l'exploration nécessaire à l'apprentissage ?</i></b> <i>A canonical neural mechanism for behavioral variability</i> <b>Darshan D et al., Nat Commun</b>	<b>19</b>

## La mélatonine maternelle est un horoscope endocrinien

La mélatonine est une hormone des saisons car sa production nocturne est d'autant plus importante que les nuits sont longues (en hiver). Son rôle dans la synchronisation saisonnière des fonctions biologiques comme la reproduction, la prise alimentaire ou le sommeil est bien établi chez les adultes. L'équipe de Valérie Simonneaux, en collaboration avec David Hazlerigg à l'Université de Tromsø (Norvège), a étudié les mécanismes par lesquels la mélatonine maternelle affecte également le développement fœtal et ceci différemment selon les saisons. Avant la naissance, les fœtus ne produisent pas de mélatonine mais ont déjà des récepteurs fonctionnels qui peuvent être activés par la mélatonine maternelle capable de traverser la barrière placentaire. La mélatonine maternelle régule différemment le développement métabolique et reproducteur de petits hamsters sibériens selon que la période de gestation et de lactation de leurs mères s'est déroulée en photopériode courte (hivernale) ou en photopériode longue (estivale). Les chercheurs ont montré que la mélatonine maternelle agit sur l'hypophyse du fœtus en développement pour contrôler, via la production de thyroïdostimuline (TSH), l'expression d'enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes, localisées dans des cellules gliales spécialisées, les tanocytes de l'hypothalamus. Ainsi à la naissance, les petits issus de mères gestantes en photopériode courte ont une production d'hormones thyroïdiennes hypothalamiques inférieure à celle des petits issus de mères gestantes en photopériode longue. Cette régulation différentielle par la mélatonine maternelle programme la sensibilité des tanocytes à la TSH après la naissance. En effet, lorsque les hamsters sont ensuite élevés en conditions environnementales similaires, les jeunes issus de mères gestantes en photopériode courte ont une sensibilité des tanocytes à la TSH augmentée qui se traduit par une production accrue d'hormones thyroïdiennes localement dans l'hypothalamus. Cette hyperthyroïdie locale est associée à une accélération du développement des systèmes métabolique et reproducteur des petits nés en photopériode courte. Les résultats de cette étude décrivent une nouvelle voie transplacentaire codant un calendrier interne qui programme le développement des fonctions cérébrales.



Référence: **Maternal photoperiod programmes hypothalamic thyroid hormone action via the fetal pituitary gland.** Saenz de Miera C., Bothorel B., Jaegger C. Simonneaux V\*, Hazlerigg D\*. (\* co-last author) (2017) PNAS, 114(31):8408-8413.

La production de mélatonine par la glande pinéale est plus importante en hiver (photopériode courte) qu'en été (photopériode longue). La mélatonine maternelle qui traverse la barrière placentaire aura par conséquent des effets différentiels sur le développement fœtal selon que la gestation ait lieu en hiver ou en été. Ainsi, le développement métabolique et reproducteur de hamsters sibériens issus de mères gestantes en photopériode courte est plus rapide que celui de hamsters issus de mères gestantes en photopériode longue, même si les deux groupes de hamsters sont élevés en conditions environnementales similaires après le sevrage. Cet effet programmeur de la mélatonine maternelle s'exerce via une plus grande sensibilité à la thyroïdostimuline (TSH) des tanocytes de l'hypothalamus pour activer la déiodinase 2

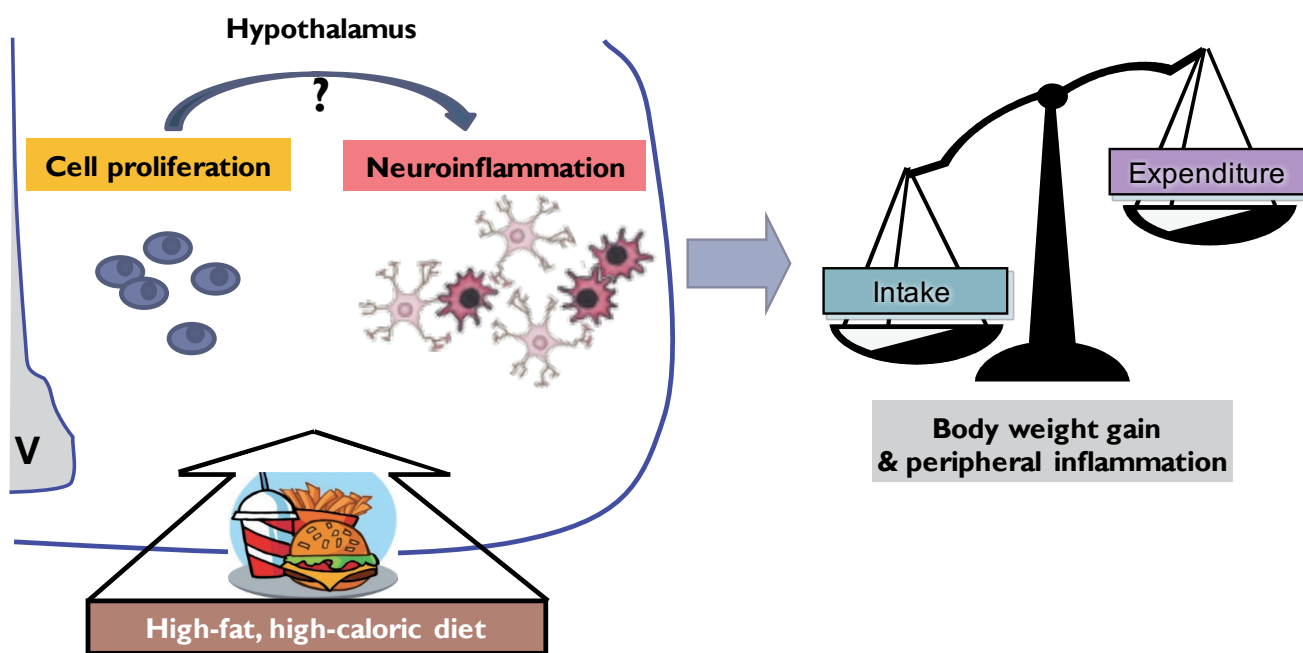
### Maternal photoperiod programmes hypothalamic thyroid hormone action via the fetal pituitary gland

Circulating melatonin, which nocturnal level indicates night length, is an endocrine representation of the season with larger production in winter as compared to summer. As a consequence, melatonin is pivotal for seasonal synchronization of a number of biological functions, notably food intake, reproduction, sleep/wake cycles. Valérie Simonneaux's team in collaboration with David Hazlerigg from the Arctic University of Tromsø (Norway) have analyzed the mechanisms through which maternal melatonin also impacts fetal development according to seasons. Before birth, fetus do not synthesize melatonin but already express functional receptors which can be activated by the maternal melatonin which crosses the placental barrier. As a consequence, the metabolic and reproductive development of juvenile animals, like Djungarian hamsters, is differentially regulated by the maternal melatonin depending on whether gestation occurred in winter or summer photoperiod. In this study, authors have shown that maternal melatonin regulates fetal pituitary TSH production which in turn acts on the hypothalamic tanocytes to control the synthesis of enzymes involved in thyroid hormone metabolism. Notably, hamsters born from dams gestated in short photoperiod (mimicking winter) show an increased production of hypothalamic thyroid hormone as compared to hamsters born from dams gestated in long photoperiod (mimicking summer). This differential regulation is driven by the maternal melatonin which programs tanocyte sensitivity to TSH in juvenile hamsters. Thus, even though juvenile hamsters are raised in similar environmental conditions, those born from short day gestated mothers display an increased tanocyte's sensitivity to TSH leading to higher thyroid hormone production locally in the mediobasal hypothalamus. Such local hyperthyroidy is associated to a faster development of the metabolic and reproductive systems in hamsters gestated in short days. These results report a new transplacental pathway encoding an internal calendar programming the development of cerebral functions.

## Obésité et inflammation : tout se passe dans la tête ?

La prolifération cellulaire et la neuroinflammation, en particulier dans le noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus, pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse de l'obésité. Pourquoi et comment différentes quantité et qualité de macronutriments pourraient affecter ces processus cellulaires reste encore incompris.

Dans cette étude publiée dans *Diabetes*, nous avons utilisé la souris pour enquêter sur l'importance de la relation entre prolifération cellulaire et neuroinflammation dans l'apparition des réponses comportementales et métaboliques associées à un régime hautement saturé en graisse et en sucres (HFD), menant à l'obésité. Nos données démontrent que la prolifération cellulaire dans l'ARC de l'hypothalamus dépend du type de régime consommé et qu'une exposition courte au HFD augmente la prolifération cellulaire, résultant en une expansion de la microglie. Inversement, le blocage pharmacologique de la prolifération cellulaire en utilisant une drogue antimétabolique, l'arabinofuranosyl cytidine (AraC), prévient l'inflammation hypothalamique et périphérique, restaure la sensibilité hypothalamique à la leptine et réduit l'hyperphagie et la prise de poids. Dans leur ensemble, ces données révèlent un rôle de la prolifération cellulaire, dépendamment du régime, dans la modulation de l'inflammation centrale et périphérique, mettant en évidence l'importance de ces processus cellulaires dans l'obésité et les maladies métaboliques.



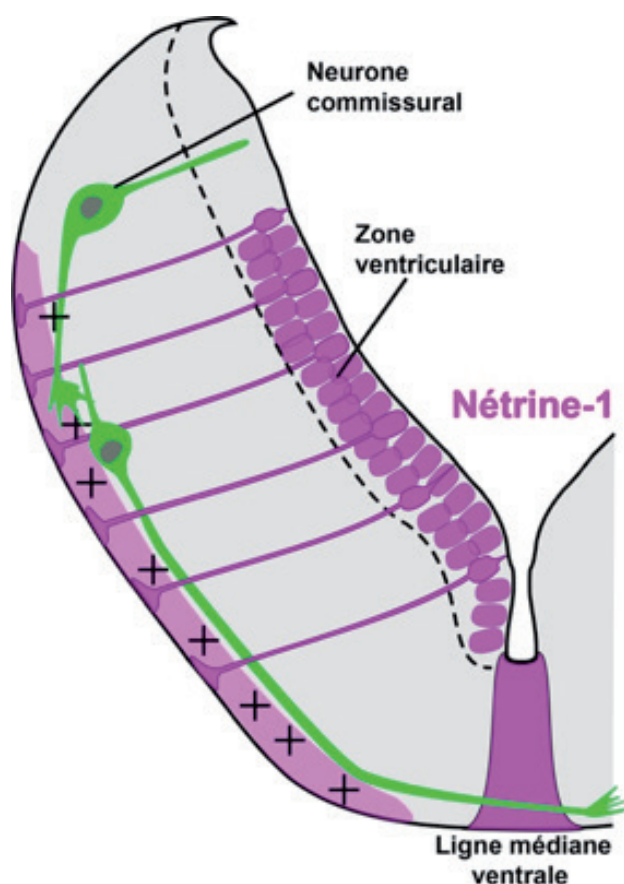
Référence: **Inhibiting Microglia Expansion Prevents Diet-induced Hypothalamic and Peripheral Inflammation.** André C, Guzman-Quevedo O, Rey C, Rémus-Borel J, Clark S, Castellanos-Jankiewicz A, Ladeveze E, Leste-Lasserre T, Nadjar A, Abrous DN, Laye S, Cota D. *Diabetes*. 2017 Apr;66(4):908-919. doi: 10.2337/db16-0586.

## Obesity and inflammation: is it all in the head ?

Cell proliferation and neuroinflammation, particularly within the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus, have been proposed to play a role in the pathogenesis of obesity. Whether and how diets with different quantity and quality of macronutrients may affect these cellular processes is poorly understood. In this study published in *Diabetes*, we used mice to investigate whether the intertwining between cell proliferation and neuroinflammation may be important in determining behavioral and metabolic responses associated with the consumption of a diet rich in carbohydrates and saturated fats (HFD), which classically leads to obesity. Our findings demonstrate that cell proliferation in the ARC of the hypothalamus depends upon the type of diet consumed and that exposure to a HFD for a short period of time increases cell proliferation, resulting in microglia expansion. Conversely, pharmacological blockade of cell proliferation using the antimetabolic drug arabinofuranosyl cytidine (AraC) prevents both hypothalamic and peripheral inflammation, restores hypothalamic leptin sensitivity and blunts hyperphagia and body weight gain. Collectively, these data reveal a diet-dependent role of cell proliferation in the modulation of both central and peripheral inflammation, highlighting the relevance of this cellular process in obesity and metabolic disease.

## La Nétrine-1 n'est pas une molécule chimio-attractive pour les axones !

Dans le système nerveux central de la plupart des espèces animales, des neurones, appelés commissuraux, sont connectés à des neurones cibles situés du côté opposé. À la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, Santiago Ramón y Cajal, avait proposé que les axones commissuraux sont attirés ventralement par des molécules attractives émises par les cellules de la plaque du plancher situées au niveau de la ligne médiane ventrale du tronc cérébral et de la moelle épinière. Ce n'est pourtant qu'en 1994, que fut isolée la nétrine-1, une protéine sécrétée, présente au niveau de la plaque du plancher et capable dans divers modèles *in vitro* d'attirer à distance les axones commissuraux. En outre, l'inactivation du gène de la Nétrine-1 chez la souris s'accompagne d'un développement anormal des axones commissuraux qui n'arrivent plus à atteindre la plaque du plancher. Ces résultats avaient amené à proposer que les axones commissuraux remontent un gradient ventro-dorsal de nétrine-1 diffusant depuis la plaque du plancher. Notre équipe à l'Institut de la Vision (INSERM, CNRS, UPMC), en collaboration avec celle de Patrick Mehlen (Centre Léon Bérard, CNRS, Université de Lyon 1) a remis en cause ce modèle en utilisant des approches génétiques pour bloquer la production de nétrine-1 par la plaque du plancher chez la souris. De manière inattendue, les axones commissuraux se développent normalement, et traversent la plaque du plancher. Nous avons découvert que la nétrine-1 est également sécrétée à la surface du cerveau par des précurseurs neuronaux de la zone ventriculaire et que cette source de nétrine-1 est en revanche indispensable à la croissance ventrale des axones commissuraux. La nétrine-1 semble donc agir de manière très locale et non diffusible, en favorisant l'ancrage des axones.



La Nétrine-1 (en magenta), produite par des progéniteurs situés au niveau de la zone ventriculaire, est libérée à la surface du système nerveux. Elle permet l'ancrage des axones commissuraux (en vert) et stimule leur croissance vers la ligne médiane ventrale. La nétrine-1 sécrétée au niveau de la ligne médiane ne diffuse pas dorsalement et n'est pas nécessaire au guidage ventral des axones commissuraux.

Référence: **Floor plate-derived Netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance.** Dominici C., Moreno-Bravo, J.A., Roig Puiggros, S., Rappeneau, Q., Rama, N., Vieugue, P., Bernet, A., Mehlen, P. and Chédotal A. (2017) *Nature* 544:350-354.

### *Netrin-1 is not a long-range chemoattractant for axons*

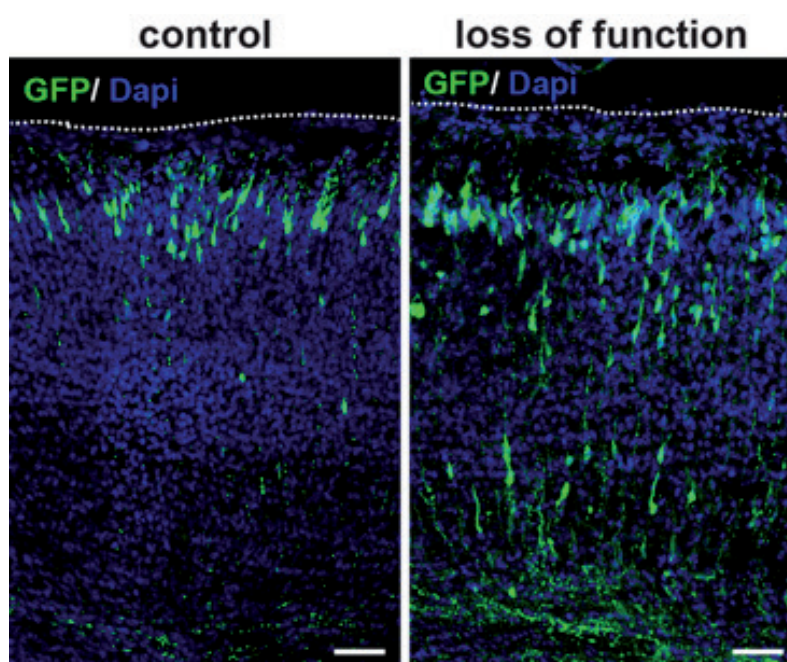
In most animal species, the central nervous system contains neurons, called commissural, which project their axons to target neurons located on the opposite. It was proposed that commissural axons are attracted ventrally by diffusible factors secreted by floor plate cells present at the ventral midline. Netrin-1, the first chemoattractive guidance cue, was discovered in 1994. Netrin-1 is secreted by floor plate cells and attracts commissural axons in various *in vitro* assays. In addition, commissural axons fail to cross the midline in Netrin-1 knockout mice. These data supported a textbook model in which a gradient of Netrin-1 diffusing from the floor plate promotes the long-range attraction of commissural axons to the midline. Our team at the Institut de la Vision (INSERM, CNRS, UPMC), in collaboration with Patrick Mehlen (Centre Léon Bérard, CNRS, Université de Lyon 1), has provided genetic evidence in mice challenging this model. We showed that floor plate-derived Netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance and that commissural axons respond to Netrin-1 secreted by neural progenitors from the ventricular zone. Therefore, Netrin-1 acts locally by providing a haptotactic scaffold for growth.



## *La huntingtine, une protéine essentielle à l'assemblage du cortex cérébral*

La huntingtine (HTT), dont le gène est muté chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington (MH), conditionne le positionnement et la morphologie des neurones du cortex, des étapes qui sont altérées dans la maladie de Huntington. Le cortex des mammifères est formé de six couches de neurones dont l'assemblage est précisément régulé au cours du développement. Les neurones excitateurs corticaux (également appelés neurones de projection) sont produits dans la zone ventriculaire, subissent ensuite une transition multipolaire-bipolaire, une migration radiale et une différenciation. Nous montrons dans cette étude que la huntingtine, protéine mutée dans la maladie de Huntington, est nécessaire pour la transition multipolaire-bipolaire des neurones de projection et pour le maintien de leur forme bipolaire lors de leur migration radiale. La HTT médie ces effets in vivo en agissant sur le trafic de la N-Cadhérine qui dépend de la petite protéine GTPase RAB11. Lorsque la HTT contient la mutation responsable de la MH ces mécanismes sont altérés. Enfin, les défauts corticaux résultant de la perte post mitotique de la HTT spécifiquement pendant le développement embryonnaire affectent la morphologie neuronale à l'âge adulte. Ces travaux sont importants pour plusieurs raisons. Alors que la MH est une maladie neurologique héréditaire se manifestant à l'âge adulte, il y a de plus en plus d'évidences qu'un développement anormal contribuerait aux symptômes observés à l'âge adulte. Nos travaux vont dans ce sens en établissant une nouvelle fonction de la HTT au cours du développement cortical, fonction qui est altérée en condition pathologique MH. De façon plus générale, notre étude souligne précisément comment la transition multipolaire-bipolaire des neurones de projections qui a lieu pendant la période embryonnaire influence la position des neurones mais également leur morphologie.

La huntingtine régule la migration pendant le développement cortical. Au stade embryonnaire 18.5 (E18.5), la majorité des neurones contrôles marqués à E14.5 par électroporation in utero (GFP) ont atteint les couches superficielles (gauche) alors que de nombreux neurones déplétés pour la HTT ne sont pas capables de le faire (droite). Barre d'échelle, 100  $\mu$ m.



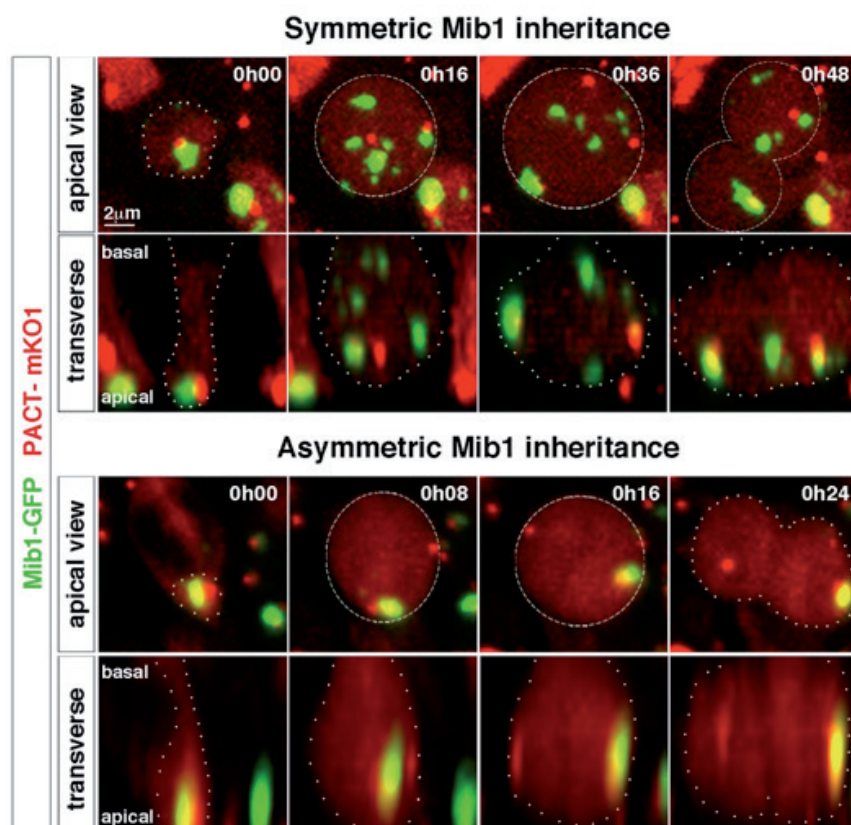
Reference: **Huntingtin-mediated Multipolar-Bipolar Transition of Newborn Cortical Neurons is Critical for their Postnatal Neuronal Morphology.** Barnat M, Le Fric J, Benstaali C and Humbert S. *Neuron*, 2017, 93(1): 99-114

### *Huntingtin, a key protein for the assembly of the cerebral cortex*

In the developing cortex, postmitotic projection neurons undergo multipolar-bipolar transition, radial-directed migration and differentiation. We report that huntingtin (HTT), the protein mutated in Huntington's disease, is enriched in polarizing projection neurons during cortical development. The depletion of HTT in postmitotic projection neurons leads to the mislocalization of layer-specific neuronal populations in the mouse neocortex. We show that HTT is required for the multipolar-bipolar transition of projection neurons and for the maintenance of their bipolar shape during their radial migration. HTT mediates these effects in vivo through the regulation of RAB11-dependent N-Cadherin trafficking. Importantly, HD pathological HTT altered RAB11-dependent neuronal migration. Finally, we show that the cortical defects resulting from the postmitotic loss of HTT specifically during embryonic development affect neuronal morphology at adulthood. Thus, HTT is a key intrinsic regulator of the RAB11-NCAD polarity pathway during cortical development with direct implications for adult neuronal layering and morphology.

## Le centrosome : un poste d'aiguillage pour la neurogenèse ?

Pendant le développement du système nerveux central, les progéniteurs neuraux peuvent se diviser de façon symétrique pour amplifier leur nombre, ou asymétrique (neurogénique) pour renouveler un progéniteur tout en produisant une cellule fille engagée dans la différenciation. La façon dont le choix entre division symétrique et asymétrique est contrôlé ainsi que ce qui détermine l'asymétrie à l'échelle cellulaire sont encore mal compris. Il a été proposé qu'une asymétrie intrinsèque dans la maturation des centrosomes soit utilisée par les cellules pour réguler différents choix d'identité. Nous avons montré que le régulateur de la voie Notch Mindbomb1 (Mib1) s'associe au centrosome le plus jeune lors de divisions asymétriques et était hérité par le futur neurone. Ce dernier peut ainsi activer la voie Notch dans la cellule soeur et la maintenir dans un état indifférencié. Nous avons également constaté que lors de divisions symétriques, un mécanisme associant Mib1 à l'appareil de Golgi est utilisé pour compenser l'asymétrie liée au centrosome et assurer un destin identique aux deux cellules sœurs. Si le détail des mécanismes qui régulent le passage de Mib1 entre ces différentes organelles reste à découvrir, ce travail identifie pour la première fois un déterminant d'identité s'associant au centrosome pour réguler des destins cellulaires asymétriques.



Série temporelle montrant les centrosomes (rouge) et la distribution de Mib1-GFP (vert) lors de divisions symétriques (en haut) ou asymétrique (en bas) de progéniteurs neuraux du neuroépithélium de poulet. (Voir Tozer et al, Neuron 2017, figure 2 pour plus de détails).

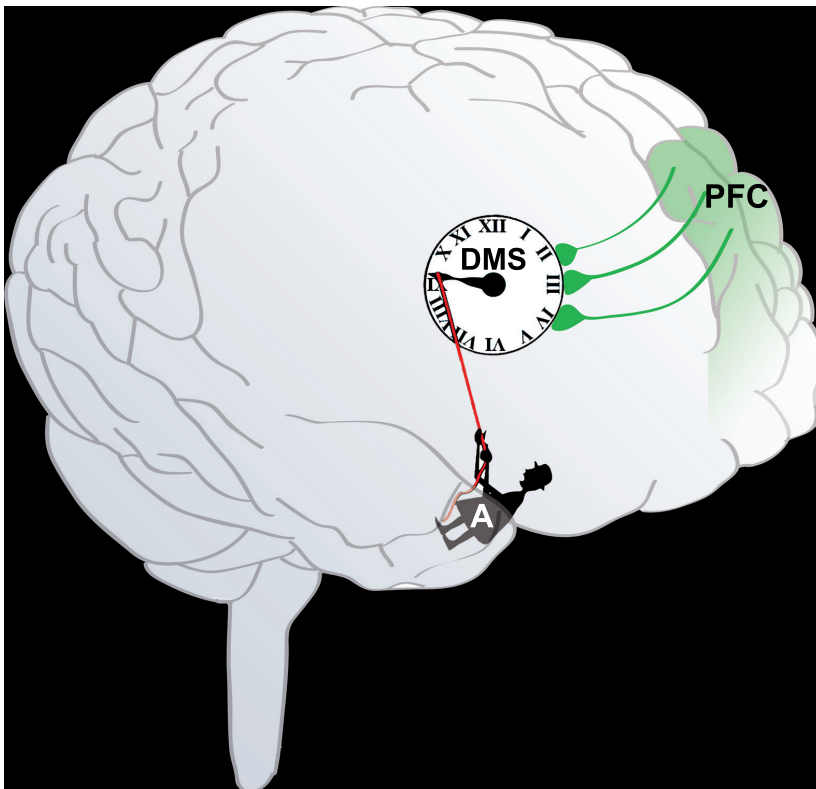
Reference: **Differential Routing of Mindbomb1 via Centriolar Satellites Regulates Asymmetric Divisions of Neural Progenitors.** Tozer S, Baek C, Fischer E, Goïame R, Morin X. Neuron. 2017 Feb 8;93(3):542-551

### Centrosomes : a signal box for neurogenic decisions?

During development of the central nervous system, neural progenitors can undergo symmetric divisions which amplify their numbers, or asymmetric (neurogenic) divisions that renew a progenitor while producing a daughter cell committed to differentiation. How the choice between symmetric and asymmetric modes of division is controlled as well as what determines asymmetry at the cellular level are still poorly understood. It has been proposed that an intrinsic asymmetry in the maturation of centrosomes is used to drive different fate choices, but the molecular determinants associated with centrosomes remain elusive. In this study, we have shown that the Notch regulator Mindbomb1 (Mib1) associates with the younger centrosome during asymmetric divisions and is inherited by the prospective neuron. The latter activates the Notch pathway in its sibling to maintain its proliferative status. We also found that in symmetric divisions, a mechanism involving association of Mib1 with the Golgi apparatus is used to compensate this asymmetry and ensure identical fate determination between sister cells. While the identification of the mechanistic details driving the trafficking of Mib1 between organelles will need further investigations, this work identifies for the first time a determinant that associates with the centrosome to regulate asymmetric fate decisions.

## Un nouveau protagoniste de la mémoire temporelle

Connaître l'intervalle de temps séparant deux événements nous est essentiel pour prévoir, planifier et pouvoir nous adapter aux contingences environnementales. Les mécanismes cérébraux qui sous-tendent cette mémoire de l'intervalle et les processus d'attente temporelle restent peu connus. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au réseau neuronal que forment le striatum dorsomédian, connu pour son implication dans le jugement temporel, et l'amygdale basolatérale, structure essentielle dans le traitement de l'aspect émotionnel des événements. Nous avons utilisé un conditionnement Pavlovien aversif chez le rat, dans lequel le début d'un son est associé à l'arrivée d'un choc électrique 30 secondes plus tard, de telle sorte qu'il se forme un comportement d'attente maximale du choc à ce moment. L'utilisation d'outils pharmacologiques locaux, de potentiels évoqués *in vivo* et d'imagerie cellulaire a permis de révéler la mise en jeu d'une plasticité synaptique au sein du striatum dorsomédian lors de l'adaptation à une nouvelle durée (changement de l'intervalle de 30 à 10 secondes), sous contrôle de la détection du changement par l'amygdale basolatérale. De plus, en montrant une cohérence maximale des oscillations d'activités neuronales entre les deux structures à l'approche du moment d'arrivée du choc, similaire au comportement d'attente, nous avons mis en évidence l'implication dynamique de ce réseau dans les processus d'attente temporelle. Le paramètre 'temps' étant central dans la formation d'associations, cette étude enrichit notre compréhension des mécanismes sous-tendant l'apprentissage et les capacités de flexibilité comportementale, sans cesse mis en jeu dans la vie de tous les jours.



La mise à jour de la mémoire temporelle implique un réseau amygdalo-striatal. La plasticité des synapses cortico-striatales entre le cortex préfrontal (PFC) et le striatum dorsomédian (DMS), représentées en vert, permet une mise à jour de la mémoire temporelle. Cette plasticité est soumise à un contrôle par l'amygdale (A), représentée par un personnage tenant une corde permettant de contrôler l'horloge striatale, via une synchronisation des activités neuronales lors de l'attente temporelle.

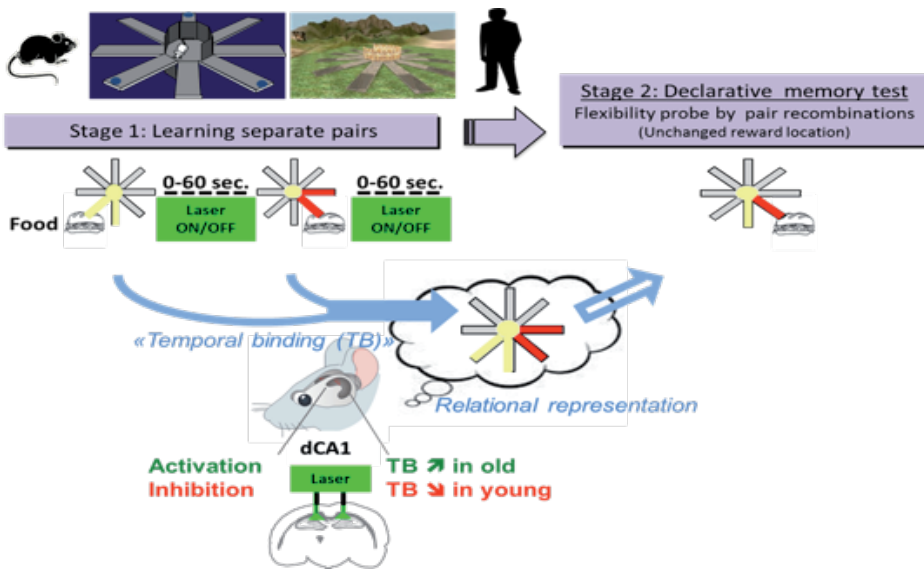
Reference: **Updating temporal expectancy of an aversive event engages striatal plasticity under amygdala control.** Dallérac G, Graupner M, Knippenberg J, Martinez RC, Tavares TF, Tallot L, El Massioui N, Verschueren A, Höhn S, Bertolus JB, Reyes A, LeDoux JE, Schafe GE, Diaz-Mataix L, Doyère V. *Nat Commun.* 2017 Jan 9;8:13920.

### *A new player in the memory of time*

Learning temporal relationships between events enables organisms to build predictions and develop adaptive behavior accordingly. How the brain estimates time intervals and flexibly adapts to changing temporal contingencies is not known. Pavlovian aversive conditioning requires learning the association between a conditioned stimulus (CS) and an unconditioned, aversive stimulus (US) but also involves encoding the time interval between the two stimuli. Our work shows that, in rats, the dorsomedial striatum and basal amygdala work in concert to adjust the temporal expectancy when learning a CS-US interval. We unveil an increase in coherence between local field potential oscillations (3-6 Hz) in both structures in parallel to the increase in US expectancy observed at the behavioral level. Importantly, we also show that a change of the CS-US time interval results in long-term changes in the efficacy of cortico-striatal synapses under the control of the amygdala. Our study reveals physiological correlates of plasticity mechanisms underlying the flexibility of interval timing, which take place in the striatum and are regulated by the amygdala, highlighting a new network in processing temporal expectancy.

## Comblant les vides pour ne pas oublier: une fonction essentielle du CA1 hippocampique

Vous oubliez parfois le titre d'un film, ce que vous avez mangé ou ce dont vous avez discuté lors du dernier dîner entre amis? C'est normal, vous vieillissez ! La mémoire consciente et verbalisable des faits et événements, dite mémoire déclarative, est en effet particulièrement touchée par le vieillissement. Cette mémoire est dépendante de l'hippocampe dont la fonction essentielle, selon l'hypothèse dominante, serait d'associer les événements mémorisés en un réseau complexe et structuré (comme un langage) par les relations spatiales, temporelles, de similitude/contraste... entre ces événements. L'organisation relationnelle de notre mémoire permettrait de retrouver les informations mémorisées par association d'idées. Elle sous-tendrait donc l'expression flexible des souvenirs qui caractérise la mémoire déclarative. Notre étude valide cette hypothèse en montrant que des informations apprises séparément doivent être reliées en mémoire pour être rappelées avec flexibilité, et surtout, elle identifie le processus critique de l'organisation relationnelle qui est défaillant chez l'agé. Il s'agit du «temporal binding», processus permettant d'associer en mémoire des événements temporellement discontinus. Nous montrons par optogénétique que ce processus repose sur l'activité cellulaire du CA1 dorsal pendant les intervalles temporels séparant les événements au moment de l'apprentissage. En comblant les vides entre les événements successifs, l'activité du CA1 permet d'associer ces événements pour en former une mémoire relationnelle/flexible, donc déclarative, et c'est l'altération de cette activité hippocampique qui est à l'origine du déclin mnésique lié au vieillissement.



Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation. A radial maze task was used in young and old mice, and a virtual analog of the radial maze task was used in young and old humans to study declarative memory and its aging-related degradation. The task assesses a fundamental characteristic of declarative memory: its flexible expression. Stage 1 consists in learning to enter the always rewarded arm of each pair (food for mice, virtual coin for humans). In stage 2, the testing situation is modified by recombining the arms into novel pairs. The capability to continue to enter the rewarded arm of each (recombined) pair despite the rearrangement is taken as an index of flexible, i.e. declarative, memory.

The study demonstrates that 1) the characteristic flexibility of declarative memory relies on a relational representation of the past in which separately acquired pieces of information (here the initial pairs) have been associated to each other. 2) A critical determinant of such relational processing of memory is temporal binding (TB) that allows associations to be made between discontinuous events, and is impaired in the elderly. Indeed, old mice/humans failed in the critical test of declarative memory (stage 2) only when initial pairs were learnt with long inter-pair intervals (> 5/20 sec. in mice/humans) that raise the demand of TB for “associating the pairs”. 3) TB is sustained by dorsal CA1 cells’ activity during the temporal gaps between events (optogenetical manipulations).

Reference: **Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation.** Sellami A, Al Abed AS, Brayda-Bruno L, Etchamendy N, Valério S, Oulé M, Pantaléon L, Lamothe V, Potier M, Bernard K, Jabourian M, Herry C, Mons N, Piazza PV, Eichenbaum H, Marighetto A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Sep 19;114(38):10262-10267.

### Bridging gaps to remember: an essential function of hippocampal CA1

Sometimes you forget the title of a film, what you ate or what you discussed at the last dinner with friends? It's normal, you're getting older! The conscious and verbally expressible memory of facts and events, known as declarative memory, is indeed particularly affected by aging. This memory is dependent on the hippocampus whose essential function, according to the dominant hypothesis, would be to associate the memorized events into a complex network based on spatial, temporal, similarity/contrast... relationships among the events. Such relational organization of our memory would make it possible to retrieve memorized information by association of ideas. It would therefore underlie the flexible expression of memories that characterizes declarative memory. Our study validates the relational hypothesis by showing that information learned separately must be linked in memory in order to be recalled with flexibility, and above all, it identifies the critical process of relational organization that is failing in the elderly. This process is “temporal binding”, by which temporally discontinuous events can be associated in memory. We show by optogenetics that temporal binding relies on cellular activities of dorsal CA1 during the time intervals separating the events at the time of learning. By filling gaps between successive events, the activity of CA1 allows associating these events to form a relational/flexible memory, i.e. declarative memory, and it is an alteration of this hippocampal activity which is at the origin of memory decline occurring in aging.

## Le noyau du lit de la strie terminale : un anxiolytique naturellement efficace !

L'anxiété est une émotion physiologique qui déclenche un état d'alerte en réponse à une menace réelle ou supposée et constitue ainsi un mécanisme de survie. Le noyau du lit de la stria terminalis (BNST) appartient à un réseau neuronal de régions limbiques interconnectées et exerce un rôle central dans l'expression de l'anxiété chez de nombreuses espèces animales, et notamment chez l'Homme. Des chercheurs de l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux (IMN-UMR-CNRS 5293 / Université de Bordeaux) ont utilisé des approches virales pour tracer les voies neuronales dans trois régions cérébrales impliquées dans les comportements associés à l'état d'anxiété. Ils ont enregistré et manipulé, in vivo, l'activité électrique des neurones. Ils ont ainsi mis en évidence qu'une population de neurones du BNST (centre cérébral de la motivation et de l'anxiété), intègre et filtre des informations en provenance du subiculum ventral (centre cérébral de la mémoire des émotions) et du cortex infralimbique (centre cérébral de la mémoire et des habitudes) pour augmenter de façon persistante leur activité. Les conséquences de ce changement d'état des neurones du BNST sont, en particulier des changements d'état anxieux de l'animal. Les chercheurs ont ainsi pu déterminer que la mise en place d'une plasticité de type potentialisation à long terme au niveau des synapses « subiculum ventral/BNST » provoque un effet activateur et persistant (plusieurs jours) sur les neurones du BNST ayant pour conséquence de jouer le rôle d'un anxiolytique. Ce travail, en précisant les circuits neuronaux et mécanismes de plasticité synaptique qui réduisent les niveaux d'anxiété de l'animal de manière persistante, ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre comment un changement de l'état synaptique des neurones du BNST pourrait modifier la perception de stimuli sensoriels en condition pathologique (addiction, trouble de l'anxiété).

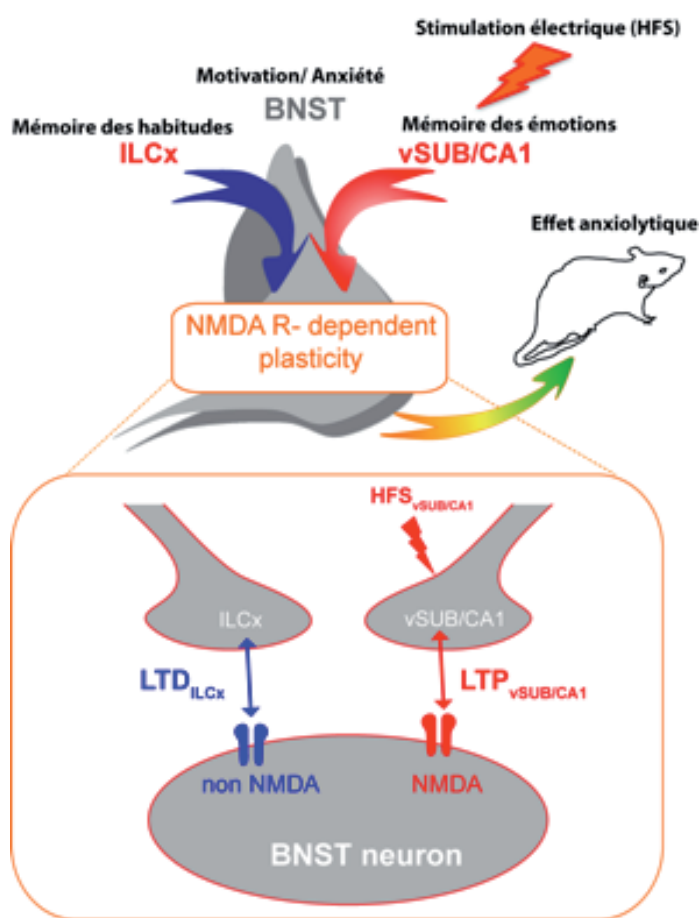


Schéma précisant les circuits neuronaux et mécanismes de plasticité synaptique qui sous-tendent le rôle joué par le BNST dans l'expression de l'anxiété. La stimulation électrique haute fréquence (HFS) du subiculum ventral (vSUB) provoque une potentialisation à long-terme sous le contrôle des récepteurs au glutamate de type NMDA (NMDA-LTP) au niveau du noyau du lit de la strie terminale (BNST). Ces phénomènes de plasticité synaptique vont avoir pour conséquences de réduire l'efficacité de la transmission synaptique entre le cortex infralimbique (ILCx) et le BNST et de réduire les niveaux d'anxiété de l'animal de manière persistante (plusieurs jours).

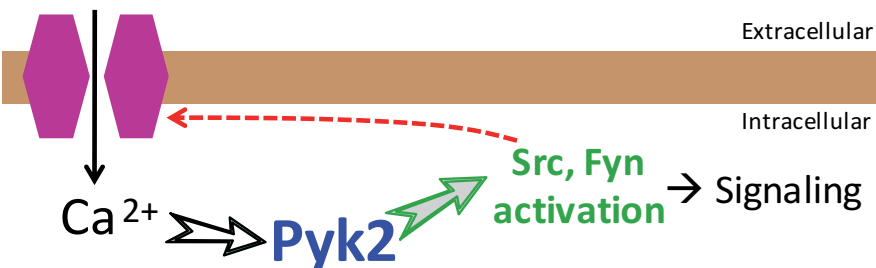
Référence : **NMDA-receptor-dependent plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis triggers long-term anxiolysis.** Glangetas C, Massi L, Fois GR, Jalabert M, Girard D, Diana M, Yonehara K, Roska B, Xu C, Lüthi A, Caille S, Georges F. Nat Commun. 2017 Feb 20;8:14456. doi: 10.1038/ncomms14456.

### The Bed nucleus of the stria terminalis : an effective natural anxiolytic !

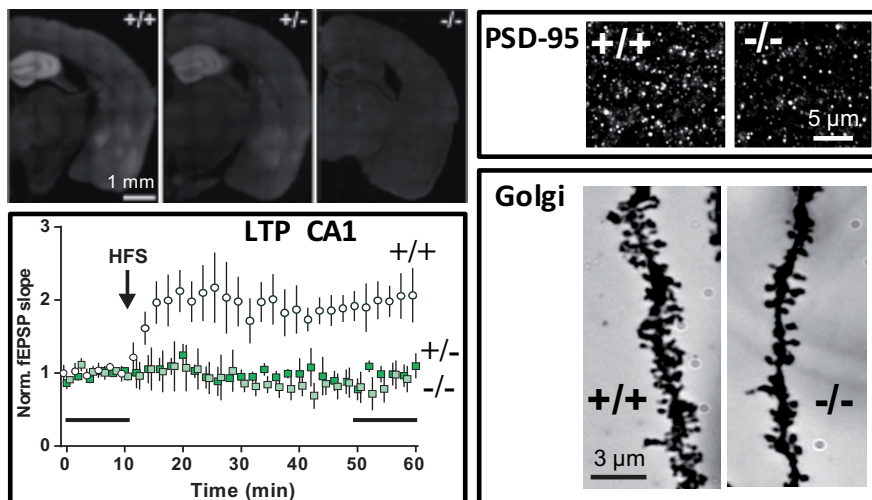
Anxiety is controlled by multiple neuronal circuits that share robust and reciprocal connections with the bed nucleus of the stria terminalis (BNST), a key structure controlling negative emotional states. However, it remains unknown how the BNST integrates diverse inputs to modulate anxiety. In this study, we evaluated the contribution of infralimbic cortex (ILCx) and ventral subiculum/CA1 (vSUB/CA1) inputs in regulating BNST activity at the single-cell level. Using trans-synaptic tracing from single-electroporated neurons and in vivo recordings, we show that vSUB/CA1 stimulation promotes opposite forms of in vivo plasticity at the single-cell level in the antero-medial part of the BNST (amBNST). We find that an NMDA-receptor-dependent homosynaptic long-term potentiation is instrumental for anxiolysis. These findings suggest that the vSUB/CA1-driven LTP in the amBNST is involved in eliciting an appropriate response to anxiogenic context and dysfunction of this compensatory mechanism may underlie pathologic anxiety states. Together these findings elucidate the molecular targets that contribute to changes in synaptic functions in the amBNST, and highlight important future directions where manipulation of inputs to the amBNST using opto- or chemogenetic tools may be critical for changing network output, physiological manifestations of anxiety and anxiety-associated disorders

## La tyrosine kinase Pyk2 est essentielle pour la plasticité des synapses de l'hippocampe

L'apprentissage et la mémoire dépendent de la modification durable de l'efficacité des synapses ou plasticité synaptique. De nombreux mécanismes moléculaires concourent à cette propriété essentielle des neurones, mais sont encore loin d'être parfaitement compris. Le travail du laboratoire de Jean-Antoine Girault à l'Institut du Fer à Moulin (UMR-S839 Inserm et Sorbonne-Université/UPMC, Paris) en collaboration avec Jean-Christophe Poncer dans le même institut et Silvia Gines à l'université de Barcelone, met en évidence l'importance de Pyk2. Pyk2 est une tyrosine kinase fortement exprimée dans l'hippocampe, c'est-à-dire une enzyme capable de phosphoryler des protéines cibles sur une de leurs tyrosines. Elle est activée lors de l'augmentation du calcium dans la cellule, notamment après stimulation des récepteurs du glutamate. Les souris dépourvues de Pyk2 ont des déficits de mémoire spatiale, dépendante de l'hippocampe, et de la plasticité synaptique (potentialisation à long terme de l'efficacité des synapses). Au niveau moléculaire plusieurs protéines des régions post-synaptiques sont diminuées ou insuffisamment phosphorylées et les épines dendritiques sont modifiées. De manière intéressante les taux de Pyk2 sont diminués dans l'hippocampe de patients souffrant de maladie de Huntington ou de souris modèles de cette affection. La surexpression de Pyk2 chez ces souris corrige une partie de leurs troubles comportementaux et de leurs anomalies synaptiques. Ce travail montre donc le rôle fonctionnel de Pyk2 au niveau synaptique et suggère que son altération pourrait contribuer aux déficits observés dans certaines maladies neurodégénératives.



Pyk2 is activated following  $Ca^{2+}$  entry, for example through NMDA glutamate receptors. It then recruits Src-family kinases, which have a positive effect on NMDA glutamate receptors. Pyk2 immunostaining is enriched in hippocampus and disappears in Pyk2 KO mice (-/-). Long-term synaptic potentiation (LTP) is absent in CA1 region of hippocampus of homozygous or heterozygous Pyk2 KO mice. Post-synaptic densities (PSD-95 staining) and dendritic spines (Golgi stain) are decreased in KO mice.



Reference: **Pyk2 modulates hippocampal excitatory synapses and contributes to cognitive deficits in a Huntington's disease model.** Giralt A, Brito V, Chevy Q, Simonnet C, Otsu Y, Cifuentes-Díaz C, de Pins B, Coura R, Alberch J, Ginés S, Poncer JC, Girault JA. Nat Commun. 2017 May 30;8:15592.

### Pyk2 tyrosine kinase is essential for hippocampal synapses plasticity

Learning and memory depends on the long-lasting modifications of synaptic efficacy, termed synaptic plasticity. Multiple molecular mechanisms underlie this essential property of neurons, but are far from being fully elucidated. The laboratory of Jean-Antoine Girault at the Institut du Fer à Moulin (UMR-S839 Inserm and Sorbonne-University, Paris) in collaboration with Jean-Christophe Poncer at the same institute and Silvia Gines at Barcelona University, demonstrated the importance of Pyk2. Pyk2 is a tyrosine highly expressed in the hippocampus, i.e. an enzyme that phosphorylates target proteins on tyrosine. It is activated in response to increases in intracellular calcium, including following glutamate receptors stimulation. Mutant mice lacking Pyk2 display deficits of spatial memory, which depends on hippocampus, and of synaptic plasticity (long-term potentiation). At the molecular level, several post-synaptic proteins are decreased or insufficiently phosphorylated, and dendritic spines are altered. Interestingly, Pyk2 levels are diminished in the hippocampus of patients with Huntington's disease or of a mouse model of this condition. Pyk2 overexpression in these mice partly rescues their behavioral and synaptic abnormalities. This work shows the key functional role of Pyk2 at hippocampal synapses and suggests that its defect can contribute to the deficits observed in a neurodegenerative disease.

## *La diffusion des récepteurs AMPA : un processus clé dans la potentialisation à long terme et la mémoire ?*

Comprendre les mécanismes de la mémoire est un des graals de la recherche en neuroscience. Le cerveau est composé de milliards de neurones qui communiquent entre eux par des synapses. La plupart des chercheurs s'accordent sur le fait que la mémorisation repose sur la modification de l'efficacité de la communication entre les neurones, on parle alors d'une modification du poids des synapses. Lorsque le poids des synapses est augmenté on parle de potentialisation à long terme et lorsqu'il est diminué de dépression à long terme. Ces modifications sont retrouvées en particulier au niveau des synapses glutamatergiques, qui constituent la majorité des synapses dans le cerveau et qui sont fortement relié aux phénomènes d'apprentissage. De nombreuses études avaient montré que la modification du nombre de récepteurs au glutamate à la synapse était important pour l'apprentissage. Lors de la potentialisation à long terme, on voit alors une augmentation des récepteurs glutamatergiques, notamment les récepteurs AMPA (un des principaux récepteurs au glutamate). Cependant, des études effectuées en partie par l'équipe de Daniel Choquet à Bordeaux avait montré que les récepteurs n'étaient pas fixés à la membrane mais pouvaient au contraire bouger et diffuser sans que l'on sache si cette mobilité avait un rôle physiologique. Andrew Penn et Chunlei Zhang des équipes de Daniel Choquet et Yann Humeau à l'Institut Interdisciplinaire de Neurosciences de Bordeaux apportent des éléments nouveaux dans une étude publiée dans la revue Nature. En utilisant une nouvelle approche afin d'immobiliser les récepteurs AMPA de surface contenant la sous-unité GluA2, l'équipe a démontré que bloquer la diffusion de surface de ces récepteurs empêche la survenue d'une plasticité à court-terme et réduit de manière très significative la LTP dans la région CA1 de l'hippocampe, ceci aussi bien in vitro qu'in vivo. L'équipe a ensuite testé l'effet d'une immobilisation de ces récepteurs lors d'une tâche comportementale dépendant de l'hippocampe : le conditionnement de peur au contexte. L'immobilisation des récepteurs AMPA de surface réduit fortement le temps d'immobilité de l'animal lorsqu'il est replacé dans le même contexte. L'ensemble de ces données indiquent donc que la diffusion des récepteurs AMPA de surface est un élément clé des processus de LTP mais également de mémoire.

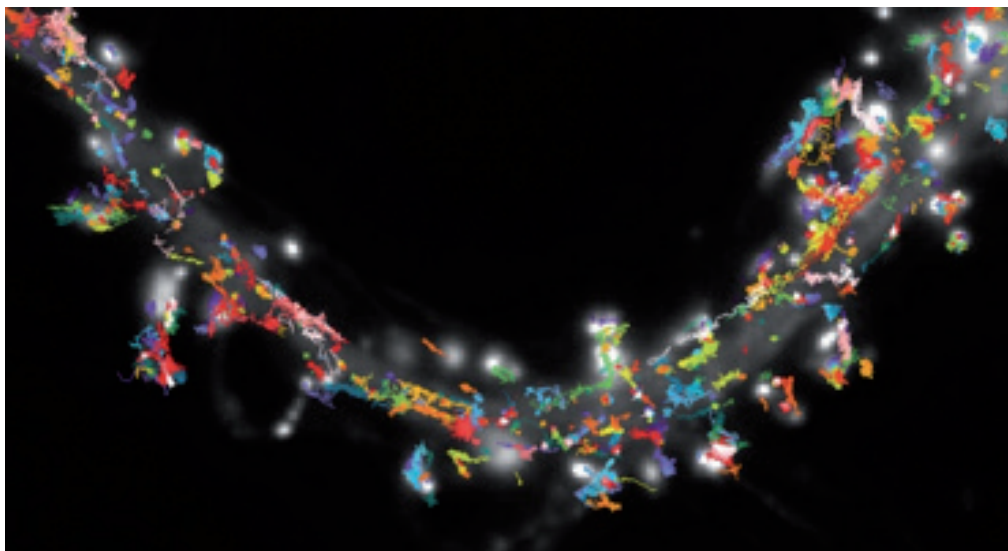


Image des trajectoires de récepteurs de type AMPA du glutamate enregistrés par la technique de suivi de molécule individuelle U-PAINT à la surface d'un dendrite de neurone d'hippocampe de rat en culture. Notez la grande mobilité des récepteurs qui entrent et sortent des zones synaptiques marquées avec la protéine synaptique Homer.

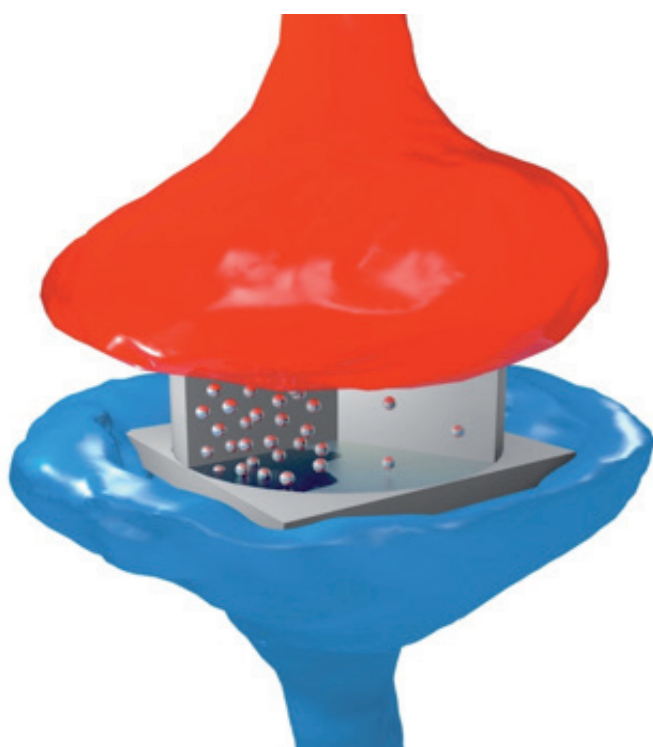
Référence: **Hippocampal LTP and contextual learning require surface diffusion of AMPA receptors.** Penn AC, Zhang CL, Georges F, Royer L, Breillat C, Hosy E, Petersen JD, Humeau Y, Choquet D. Nature. 2017 (7672):384-388.

### *AMPA receptors diffusion: a key process in long term potentiation and memory?*

Understanding the mechanisms behind memory formation is a key question in Neuroscience. The brain is composed of billions of neurons communicating together through synapses. It is now commonly accepted that memory processes rely, in part, on modifications of the interneuronal communication efficacy, also called synaptic weight. Long-term potentiation and depression constitute an increase and a decrease of synaptic weight, respectively. These synaptic modifications mainly involve glutamatergic synapses, the most abundant synaptic type in the brain related to learning and memory processes. Numerous studies have shown that a change in the number of glutamatergic receptors at the synapse was critical for learning. Indeed, during long term potentiation, the number of glutamatergic synaptic receptors, especially the AMPA subtype, is increased. Interestingly, previous studies from Daniel Choquet's group in Bordeaux have shown that AMPA receptors were not fixed at the membrane but were allowed to freely diffuse. However, the physiological role of this receptor diffusion remains a matter of debate. Andrew Penn and Hongyu Zhang from Daniel Choquet' and Yann Humeau's groups at the Institute for Interdisciplinary Neuroscience (IINS) in Bordeaux bring new elements in a study published in Nature. Using a novel approach to selectively immobilize surface GluA2-containing AMPA receptors, they demonstrated that blocking surface diffusion of these receptors prevented short term plasticity and significantly decreased long-term potentiation in the CA1 area of the hippocampus, both in vitro and in vivo. Next, the authors investigated whether the AMPA receptor diffusion contribute to the formation of memories using a dorsal hippocampal-dependent contextual fear conditioning paradigm. Blocking AMPA receptor diffusion during learning drastically decreased freezing time when animals were re-exposed to the same context. Together, these results indicate that AMPA receptor diffusion plays a key role in long-term potentiation and memory.

## *Des nanosynapses électroniques capables d'apprendre !*

Les architectures neuromorphiques sont très performantes pour des applications devenues indispensables comme la reconnaissance automatique d'images. Actuellement, elles sont simulées sur des super-processeurs d'architecture standards mais nécessitent beaucoup de temps et d'énergie. Afin d'améliorer leurs performances, une nouvelle génération d'architectures neuromorphiques doit être développée, intégrant des composants innovants comme les memristors. Ces derniers sont en effet l'équivalent électronique des synapses dont la transmission variable (plasticité synaptique) est au cœur de l'apprentissage. La modélisation précise de la dynamique de memristors est essentielle pour le développement de l'apprentissage autonome dans les réseaux de neurones artificiels. Dans cet article, nous démontrons qu'une plasticité temporelle similaire à celle observée dans le cerveau peut être réalisée dans les memristors ferroélectriques en exploitant le renversement inhomogène de la polarisation électrique. En combinant mesures électriques, imagerie de domaines ferroélectriques et simulations atomistiques de dynamique moléculaire, nous montrons que le renversement de la polarisation ferroélectrique des memristors peut être décrit par un modèle de dynamique dominé par des phénomènes de nucléation. Avec ce modèle physique, nous pouvons prédire avec fiabilité les variations de conductance de nos synapses artificielles sous l'action d'excitations neuronales de forme arbitraire. Ces résultats ouvrent la voie à la réalisation de puces dotées de milliards de synapses artificielles, fiables et prévisibles, pour les futurs ordinateurs bio-inspirés. Ce travail est le fruit d'une collaboration entre l'Unité Mixte CNRS-Thales, l'Université de Bordeaux, l'Université d'Arkansas, le Centre de Nanosciences et Nanotechnologies et Thales Research and Technology.



Les particules représentent les électrons circulant à travers l'oxyde, par analogie avec les neurotransmetteurs dans les synapses biologiques. Le flux d'électrons dépend de la structure en domaines ferroélectriques de l'oxyde. Celle-ci est contrôlée par les impulsions électriques.

Référence: **Learning through ferroelectric domain dynamics in solid-state synapses.** Boyn S, Grollier J, Lecerf G, Xu B, Locatelli N, Fusil S, Girod S, Carrétéro C, Garcia K, Xavier S, Tomas J, Bellaiche L, Bibes M, Barthélémy A, Saïghi S, Garcia V. Nat Commun. 2017 Apr 3;8:14736.

### *Electronic nanosynapses can learn!*

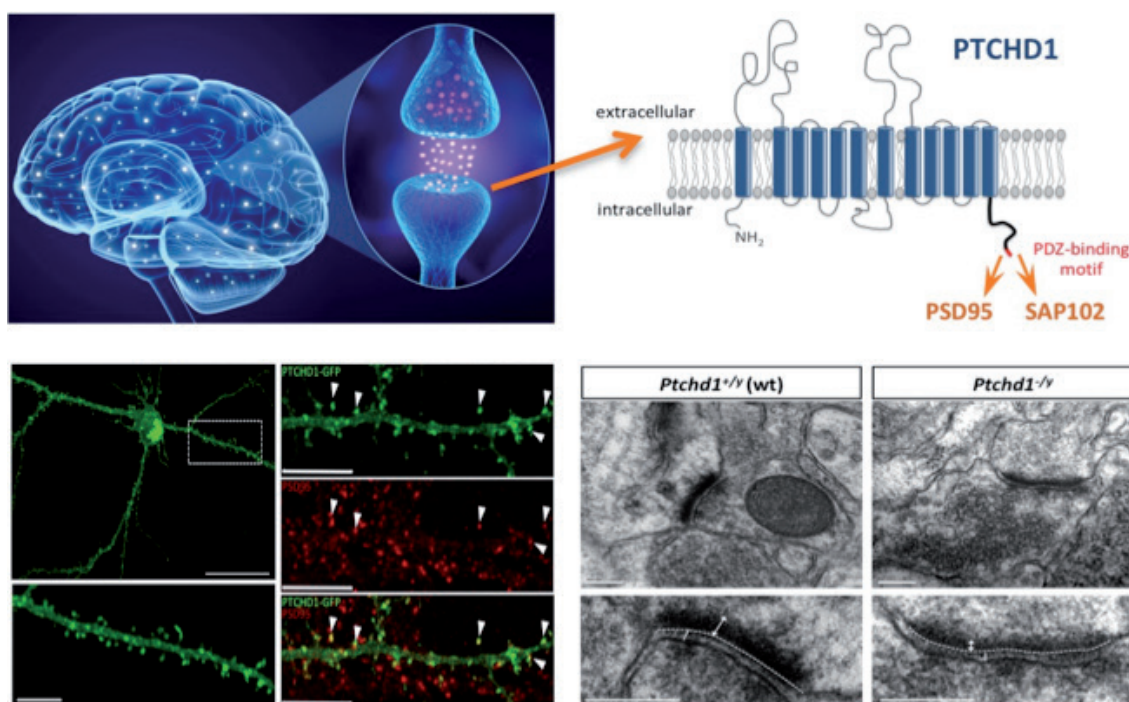
Artificial neural networks show enhanced performance for key applications such as data mining or pattern recognition, but need to be implemented in hardware to make these applications accessible to everyone. Memristors are the electronic equivalent of synapses, whose variable connecting strength is at the heart of the learning process. Accurate modelling of the memristor dynamics is essential for the development of autonomous learning in artificial neural networks. In this paper, we demonstrate that spike-timing-dependent plasticity can be harnessed from inhomogeneous polarization switching in ferroelectric memristors. Combining time-dependent transport measurements, ferroelectric domain imaging, and effective-Hamiltonian-based atomistic molecular dynamics simulations, we show that the ferroelectric switching underlying resistance changes in these devices can be described by a nucleation-limited model. Using this physical model, we can reliably predict the conductance evolution of ferroelectric synapses with varying neural inputs. These results pave the way toward low-power hardware implementations of billions of reliable and predictable artificial synapses in future brain-inspired computers.

This work was performed thanks to a collaboration between CNRS-Thales, Univ. of Bordeaux, Univ. of Arkansas, Centre de Nanosciences et de Nanotechnologies, and Thales Research and Technology.



## PTCHD1 : un nouvel acteur synaptique impliqué dans l'autisme et les déficiences intellectuelles

La formation des synapses et l'activité neuronale représentent des processus fondamentaux pour l'établissement des fonctions cognitives comme la mémoire, l'apprentissage et la communication. Celles-ci sont perturbées dans les troubles neuro-développementaux tels que l'autisme et la déficience intellectuelle (DI) dont l'implication de mutations génétiques est significative. L'équipe avait répertorié en 2015 des mutations dans le gène PTCHD1 (Patched domain containing 1) chez 20 familles avec DI et/ou autisme. Chez le primate, PTCHD1 est fortement exprimé dans le cortex néonatal et le striatum, et diminue pendant l'enfance, soulignant une fonction neuro-développementale probable. La protéine PTCHD1 présente par ailleurs une structure secondaire similaire à celle du récepteur PTCH1, acteur majeur de la voie Sonic HedgeHog. Cependant les mécanismes et les voies cellulaires associés et la fonction de PTCHD1 dans le cerveau en développement demeurent encore largement inconnus. À l'aide d'approches translationnelles, notre étude a montré que PTCHD1 est une nouvelle protéine membranaire partiellement localisée aux synapses et interagissant avec les protéines postsynaptiques PSD95 et SAP102 grâce à un motif de liaison aux domaines PDZ localisé à l'extrémité C-terminale (et par ailleurs absent dans PTCH1). Nous avons en parallèle développé un modèle de souris KO pour le gène *Ptchd1* (*Ptchd1*<sup>-/-</sup>). Ces souris présentent des troubles cognitifs, des handicaps moteurs et une hyperactivité. De plus, l'absence de *Ptchd1* modifie l'expression des gènes synaptiques et altère significativement la structure et l'activité synaptique dans les réseaux neuronaux excitateurs de l'hippocampe. Cette région au centre du cerveau joue un rôle majeur dans les processus cognitifs, notamment la mémoire et la formation de nouveaux souvenirs.



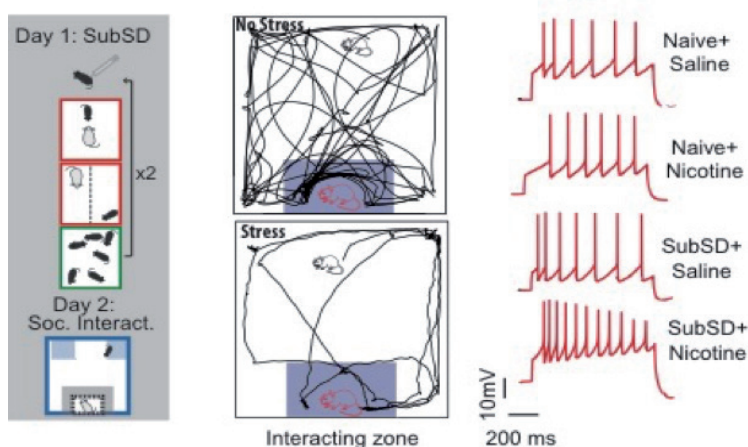
Référence: **Ptchd1 deficiency induces excitatory synaptic and cognitive dysfunctions in mouse.** Ung DC, Iacono G, Méziane H, Blanchard E, Papon MA, Selten M, van Rhijn JR, Montjean R, Rucci J, Martin S, Fleet A, Birling MC, Marouillat S, Roepman R, Selloum M, Lux A, Thépault RA, Hamel P, Mittal K, Vincent JB, Dorseuil O, Stunnenberg HG, Billuart P, Nadif Kasri N, Héroult Y, Laumonnier F. *Mol Psychiatry*. 2017 Apr 18. doi: 10.1038/mp.2017.39

### PTCHD1: a new synaptic player in autism and intellectual deficits

Synapse formation and neuronal activity represent fundamental processes for establishing cognitive functions such as memory, learning and communication. These are disrupted in neurodevelopmental disorders such as autism and intellectual disability (ID) whose involvement of genetic mutations is significant. In 2015, a collaborative international study led us to list mutations in the PTCHD1 gene (patched domain containing 1) in 20 families with ID and/or autism. In primates, PTCHD1 is highly expressed in the neonatal cortex and striatum, and decreases during childhood, underlining a probable neuro-developmental function. The PTCHD1 protein has a secondary structure similar to that of the PTCH1 receptor, a major player in the Sonic HedgeHog pathway. However, the mechanisms and associated cellular pathways and function of PTCHD1 in the developing brain remain largely unknown. Using translational approaches, our study showed that PTCHD1 is a novel membrane protein partially localized at synapses and interacting with PSD95 and SAP102 postsynaptic proteins through a PDZ domain binding motif present at the C-terminal protein sequence (this motif is absent in PTCH1). In parallel, we developed a KO mouse model for the *Ptchd1* gene (*Ptchd1*<sup>-/-</sup>). These mice have cognitive disorders, motor disabilities and hyperactivity. In addition, the absence of *Ptchd1* modifies the expression of synaptic genes and significantly alters synaptic structure and activity in excitatory neural networks of the hippocampus. This region in the center of the brain plays a major role in cognitive processes, including memory and the formation of new memories.

## Fumer augmenterait la sensibilité au stress

Plusieurs études cliniques rapportent une très forte association entre les troubles de l'humeur et la dépendance au tabac. Le stress augmente la propension à développer des troubles liés à l'usage de substances, y compris la dépendance à la nicotine. Inversement, il est généralement admis que le sevrage à la nicotine augmente les niveaux de stress, ce qui entraîne l'apparition d'états émotionnels négatifs qui poussent les gens à continuer de fumer. L'exposition répétée à la nicotine, principale composante psychoactive du tabac, altère le fonctionnement de plusieurs circuits neuronaux en se liant à sa cible moléculaire : les récepteurs neuronaux nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs). Dans une étude parue dans la revue *Molecular Psychiatry*, des chercheurs de l'Institut de Biologie Paris-Seine (Laboratoire Neurosciences Paris-Seine) et de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire & Cellulaire (Sophia Antipolis, Valbonne) sont parvenus à montrer que consommer de la nicotine augmente la sensibilité au stress et ce indépendamment du manque lié au sevrage. Ce travail renforce l'hypothèse que la forte comorbidité entre tabagisme et trouble de l'humeur résulterait d'un mécanisme de maintenance mutuelle dans lequel chaque pathologie perpétue l'autre. Pour parvenir à ces conclusions, les chercheurs ont dans un premier temps évalué l'impact d'un stress social chez la souris. Des souris exposées à des agressions répétées par des congénères plus forts et agressifs, montrent des signes d'anxiété, une forte aversion sociale mais aussi une altération des voies dopaminergiques. Ces circuits sont connus pour être clé dans la réponse à la nicotine et la médiation de ces effets. Une première analyse révèle que les voies physiologiques induisant les effets du stress impliquent le système nicotinique au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). En effet, le stress induit un changement modéré de l'expression des nAChRs et une augmentation prononcée du tonus d'acétylcholine, le ligand endogène des nAChRs. De plus, le blocage des récepteurs nicotiques de la ATV empêche l'apparition des effets du stress. Les chercheurs ont finalement mis en évidence qu'une souris exposée à un stress modéré présente des signes de stress uniquement dans le cas où elle a été exposée aussi à de la nicotine ou à un modulateur allostérique positif du récepteur nicotinique de type  $\alpha 7$  injecté dans l'aire tegmentale ventrale. Ces résultats suggèrent donc un lien



direct entre dopamine, stress et système nicotinique qui expliquerait pourquoi les pathologies mentales liées au stress constituent un facteur de risque élevé pour la dépendance tabagique. Ils montrent de plus que la nicotine exacerbe les effets d'un stress aigu. La nicotine qui est fournie par la fumée du tabac mais aussi par les cigarettes électroniques, pourrait donc augmenter la vulnérabilité d'un individu à développer des troubles de l'humeur suite à des événements stressants.

Trajectoire d'une souris (Haut: No stress - Bas: Stress) lors d'un test d'interaction sociale - Excitabilité des cellules dopaminergiques.

Référence : **Nicotinic receptors mediate stress-nicotine detrimental interplay via dopamine cells' activity.** Morel C, Fernandez SP, Pantouli F, Meye FJ, Marti F, Tolu S, Parnaudeau S, Marie H, Tronche F, Maskos U, Moretti M, Gotti C, Han MH, Bailey A, Mameli M, Barik J, Faure P. *Mol Psychiatry*. 2017 Jul 25. doi: 10.1038/mp.2017.145.

## Smoking increases sensitivity to stress

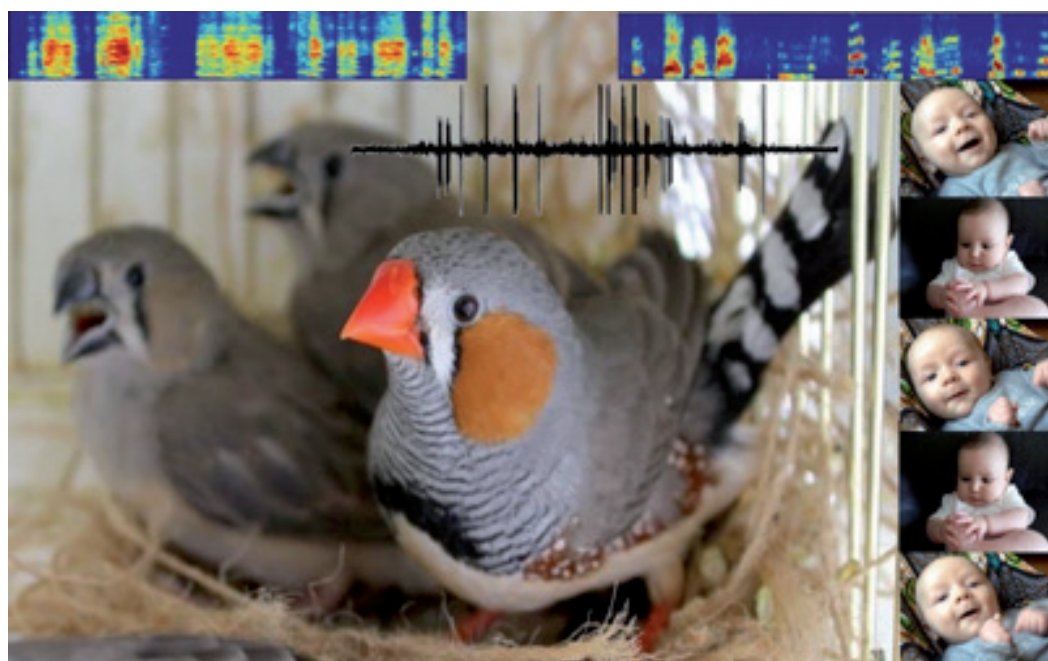
Epidemiological studies have reported a strong association between stress-related mood disorders and tobacco addiction. Stress increases the propensity to develop substance use disorders including nicotine dependence. Conversely, it is generally accepted that nicotine withdrawal increases stress levels resulting in the appearance of negative emotional states, which are a deterrent to quit smoking. Repeated exposure to nicotine, the main psychoactive component of tobacco, impairs the function of several neural circuits by binding to its molecular target the neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs).

In a recent article in *Molecular Psychiatry*, researchers from the Institut de Biologie Paris-Seine (Laboratoire Neurosciences Paris-Seine) and the Institut de Pharmacologie Moléculaire & Cellulaire (Sophia Antipolis, Valbonne) demonstrated that nicotine consumption per se, independent of drug withdrawal, increases the sensitivity to stress. This work reinforces the hypothesis that the strong comorbidity between smoking and stress-related mood disorders is the result of a mutual maintenance pattern wherein each illness perpetuates the other. To reach these conclusions, the researchers first assessed the impact on the brain of social stress by exposing mice to repeated confrontation with a dominant congener. Stressed subjects display signs of heightened anxiety and marked social avoidance, associated with an alteration of the activity of dopamine neurons from the ventral tegmental area (VTA). These neurons are a well-known substrate for nicotine's addictive properties. A first analysis reveals that social stress hijacks VTA nicotinic systems and deregulates dopamine neurons activity. Indeed, stress triggered a moderate change in nAChRs expression and a pronounced increase in acetylcholine tone, the endogenous ligand for nAChRs. In addition, blocking VTA nAChRs prevented stress impact and blocked the appearance of behavioral maladaptations. The researchers finally demonstrated that a moderate stress exposure, which does not per se induces brain changes, produces deregulation of VTA dopamine neurons activity and social aversion only if mice are also exposed to nicotine, administered systemically or locally infused in the VTA. These last observations could be replicated using a selective positive allosteric modulator for  $\alpha 7$  nAChRs, therefore narrowing down the effect of stress on a subtype of nAChRs.

Therefore, these results provide a mechanistic link between dopamine neurons, stress and the nicotinic system that would explain why people suffering from stress-related mental illnesses have increased vulnerability for smoking addiction. Conversely, these results also show that nicotine exacerbates the effects of stress. Nicotine, which is provided by tobacco smoke but also by electronic cigarettes, could therefore increase the susceptibility to develop stress-related mood disorders.

## *Comment le système nerveux central génère-t-il l'exploration nécessaire à l'apprentissage*

Comment l'activité des neurones du système nerveux central induit-elle les comportements exploratoires observés durant l'apprentissage de tâches complexes ? Pour répondre à cette question nous avons associé approches comportementales, études théoriques et électrophysiologie chez l'oiseau chanteur. Nos résultats comportementaux montrent, pour la première fois, que les caractéristiques statistiques du babillage sont très similaires chez l'oiseau et les nourrissons. Cela suggère que des principes anatomiques et physiologiques communs pourraient sous-tendre ce type de comportements exploratoires par-delà la diversité des espèces considérées. Pour analyser ces principes, nous avons étudié un modèle théorique simplifié du circuit impliqué dans la production du babillage chez l'oiseau. Nous avons montré que, pour que ce circuit puisse générer un comportement exploratoire, il faut qu'il soit fortement récurrent et qu'il soit organisé topographiquement. Sous ces conditions, la statistique du comportement exploratoire produit est très similaire à celle trouvée dans notre étude comportementale. Notre théorie prédit que chez l'oiseau chanteur, l'activité des neurones est irrégulière dans les deux noyaux corticaux responsables de la production du chant. Elle prédit également que les corrélations spatiales augmentent entre le noyau prémoteur (LMAN) et le noyau moteur efférent (RA). Afin de tester cette prédiction nous avons enregistré simultanément les activités extracellulaires de plusieurs neurones dans chacune de ces deux structures pendant le chant. Cela n'avait jamais été fait auparavant. Cela nous a permis d'estimer les corrélations spatiales dans LMAN et RA et de confirmer la prédiction de notre théorie. Notre étude montre comment le système nerveux central peut induire une activité « chaotique » spatialement synchronisée capable de produire un comportement exploratoire.



Les diamants mandarins (au centre) apprennent leur chant d'adulte (spectrogrammes en haut) pendant une phase d'essai-erreur semblable à l'apprentissage moteur chez le nourrisson (droite). C'est grâce à des générateurs de variabilité dans le système nerveux que cette phase d'exploration peut avoir lieu.

Reference : **A canonical neural mechanism for behavioral variability.** D. Darshan, W.E. Wood, S. Peters, A. Leblois, D. Hansel, Nature Comm. 8:15415. doi: 10.1038/ncomms15415, 2017.

### *How can explorative behaviors emerge from the spatiotemporal neural dynamics in the central nervous system (CNS)?*

How can explorative behaviors emerge from the spatiotemporal neural dynamics in the central nervous system (CNS)? To answer this question we combined behavioral analysis in humans and three songbird species, theoretical studies, and electrophysiology in singing birds. Our behavioral study showed, for the first time, that vocal babbling exhibits universal statistical features across species. Our theory addresses the general anatomical and physiological principles which underly the driving of explorative behavior by the CNS. It relies on a solution we provide to a long standing issue in theoretical neuroscience: how does temporally irregular and spatially correlated activity emerge from collective dynamics in strongly recurrent brain circuits? We showed that such activity patterns naturally result from the interplay between a strong recurrent connectivity and a topographic organization in the feedforward projections. The universal features we reported in our behavioral study are accounted for by this theory. We verified specific predictions of the theory regarding correlated activity in two key premotor cortical nuclei involved in vocal production in songbirds. To this end we measured, for the first time, spatiotemporal correlations in single-unit electrophysiological recordings of the singing-related activity in these nuclei. Our work shows that the brain can actually generate 'chaotic' activity patterns to drive the disorganized behaviors essential for the learning of structured behaviors.

Société  
des  
Neurosciences



# NeuroFrance 2019

MARSEILLE, 22 - 24 MAY  
International meeting



[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

**Top scientific program with experts presenting  
the hottest topics in neuroscience,  
Activities including workshops, round-tables,  
career training and fun social events  
Participate!**

Photo : Michel Perles





Société des Neurosciences

Université de Bordeaux - Case 67

146 rue Léo-Saignat

33077 Bordeaux Cedex - France

Tél. : +33 (0)5 57 57 37 40

[info@societe-neurosciences.asso.fr](mailto:info@societe-neurosciences.asso.fr)

[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

[www.semaineducerveau.fr](http://www.semaineducerveau.fr)