

Différence de connectivité fonctionnelle du gyrus frontal inférieur operculaire gauche entre des patients atteints de maladie de Parkinson avec et sans troubles anxieux.

© Romain Viard, Julien Dumont, Guillaume Carey, Clinical Imaging Core facility, CHRU de Lille - France.



FAITS MARQUANTS 2018

Pour élaborer ces “faits marquants 2018”, 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 !

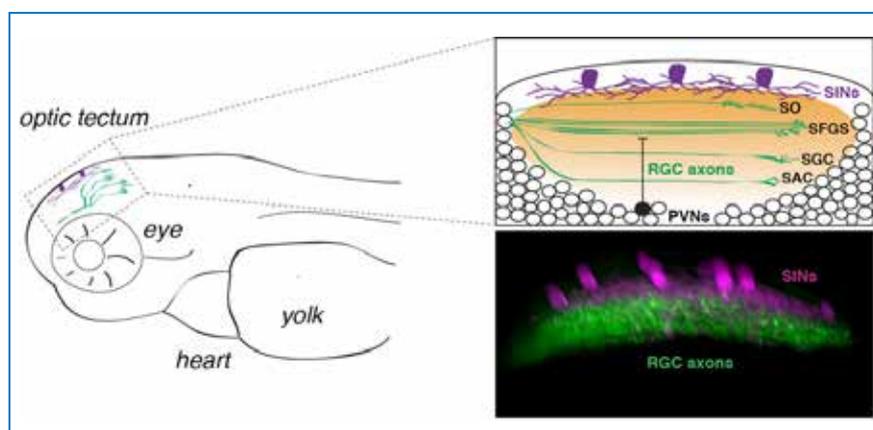
Pour la sélection 2019, tous les membres de la Société des Neurosciences sont invités à envoyer les articles qu’ils ont “écrits ou lus” avec la mention “fait marquant, pour sélection ultérieure” à :

highlights@societe-neurosciences.fr

La reelin guide t'elle les axones rétinien pour trouver leurs couches cibles dans le système visuel des vertébrés ? <i>Does Reelin guide retinal axons to find their target laminae in the vertebrate visual system?</i>	6
Di Donato V et al., Neuron.	
Miroir, miroir... comment les hémisphères cérébraux se connectent-ils entre eux ? <i>Mirror, mirror on the wall... how brain hemispheres connect with one another ?</i>	7
Mire E et al., Curr Biol.	
La division des cellules souches neurales à la base de la taille du cerveau <i>Neural Stem Cells division mode at the origin of brain size</i>	8
Mora N et al., Dev Cell.	
Qu'Elk-1 de bien pour la dépression <i>Elk-1 : Signaling depression and resistance to treatment</i>	9
Apazoglou K et al., Nat Med.	
L'interaction FL/FLT3 : une nouvelle piste thérapeutique pour traiter les douleurs neuropathiques ? <i>FL/FLT3 interactions: a new solution for treating neuropathic pain?</i>	10
Rivat C. et al., Nature Comm.	
Maladie de Huntington : corriger la mobilité anormale des récepteurs du glutamate pour améliorer les déficits cognitifs précoces ? <i>Huntington's disease: correct the abnormal mobility of glutamate receptors to improve early cognitive deficits?</i>	11
Zhang H. et al., Nature Comm.	
La régulation du récepteur TLR9 par le GR dans la microglie : une nouvelle signalisation inflammatoire dans la maladie de Parkinson <i>Tight regulation of TLR9 activation by GR: a new inflammatory signaling pathway in Parkinson's disease</i>	12
Maatouk L. et al., Nature Comm.	
Comment le cerveau protège-t-il nos rêves pendant notre sommeil ? <i>How the brain protects our dreams during sleep?</i>	13
Valencia Garcia S et al., Nature Comm.	
Les immunoglobulines G influencent la sécrétion du cortisol par la modulation de l'hormone corticotrope chez les personnes agressives et non-agressives <i>Autoantibodies reactive to adrenocorticotrophic hormone can alter cortisol secretion in both aggressive and nonaggressive humans</i>	14
Værøy H et al., Proc Natl Acad Sci USA.	
Le trouble le plus fréquent de la fertilité féminine est lié à un dysfonctionnement cérébral <i>Leading cause of female infertility linked to brain's alteration</i>	15
Tata Bet al., Nature Med.	
Modulation par l'acétylcholine des neurones dopaminergiques : un processus majeur dans l'apparition des troubles de l'humeur causés par le stress <i>Cholinergic signals modulate dopamine neurons activity: a key process in the development of stress-induced mood changes</i>	16
Fernandez SP et al., Nature Comm.	
Rôle clé des récepteurs CB1 de l'hippocampe dans la mémoire associative indirecte <i>Hippocampal CB1 receptors control incidental associations leading to mediated learning</i>	17
Busquets-Garcia A al., Neuron.	
Un cadre computationnel pour faire le lien entre connectivité, dynamique neurale et comportement <i>Linking synaptic connectivity, neural activity and behavior: a computational framework</i>	18
Mastrogiuseppe al., Neuron.	
La connectivité inhibitrice contrôle la plasticité excitatrice <i>Inhibitory connectivity controls excitatory plasticity</i>	19
Mongillo G et al., Nature Neurosci.	

La Reeline guide t'elle les axones rétiniens pour trouver leurs couches cibles dans le système visuel des vertébrés ?

La spécificité des connexions neuronales assure le bon fonctionnement des circuits neuronaux et constitue la base de la perception et de l'initiation du comportement. Un principe organisationnel et fonctionnel conservé des réseaux neuronaux est la ségrégation anatomique en couches des connexions synaptiques axono-dendritiques. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de modèle global pour leur mise en place au cours du développement. Nous rapportons ici que le ciblage des terminaisons axonales des cellules ganglionnaires rétiniennes (RGC) du système visuel des vertébrés vers la couche dédiée est régulé par leurs cellules cibles dans le tectum optique, au travers d'une voie de signalisation impliquant Reelin et VLDLR / Dab1a. La Reeline est distribuée en gradient dans le tissu cible, lui-même stabilisé par des protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG) au niveau de la matrice extracellulaire (ECM). Grâce à différentes manipulations génétiques, nous démontrons que la distribution en gradient de Reeline est importante pour le ciblage laminaire et qu'il est attractif pour les axones des RGC. Enfin, nous proposons un modèle dans lequel le gradient attractif de Reelin contre-balance le gradient répulsif de Slit1 pour, ensemble, guider les axones des RGC vers leur couche dédiée dans le tectum optique. En résumé, nous établissons un mécanisme qui peut représenter un principe général pour l'assemblage de réseaux neuronaux chez les vertébrés. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives de recherche notamment sur la contribution de défauts de ce mécanisme d'assemblage dans les déficits fonctionnels associés à différentes pathologies dans lesquelles Reelin et Slit1 ont été impliqués.



Vue latérale d'une larve 5 jours après la fécondation montrant la localisation anatomique des cellules exprimant la Reeline dans le tectum optique (magenta) et des couches synaptiques de RGC (vert).

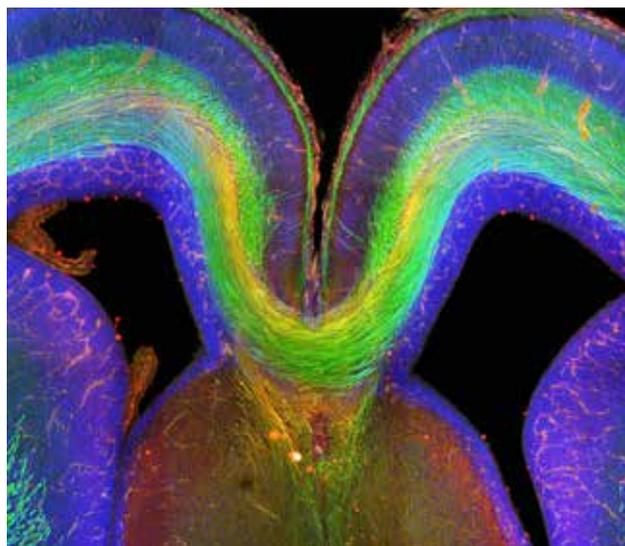
Référence: An attractive Reelin gradient establishes synaptic lamination in the vertebrate visual system, Di Donato V, De Santis F, Albadri S, Auer TO, Duroure K, Charpentier M, Concordet JP, Gebhardt C, Del Bene F. Neuron. (2018) Mar 7;97(5):1049-1062.

Does Reelin guide retinal axons to find their target laminae in the vertebrate visual system?

The specificity of neural connections ensures neural circuit function and constitutes the basis for perception and behavior initiation. A conserved organizational and functional principle of neural networks is the anatomical segregation of axon-dendrite synaptic connections into laminae. However, at present a comprehensive model for their establishment during development is still missing. Here we report that the targeting of synaptic laminae by retinal ganglion cell (RGC) arbors in the vertebrate visual system is regulated by a signaling system which relies on target-derived Reelin and VLDLR / Dab1a on the projecting neurons. Furthermore, we find that Reelin is distributed in a gradient on the target tissue, which is stabilized by heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) in the extracellular matrix (ECM). Through state-of-the-art genetic manipulations we show that the graded distribution of Reelin is important for laminar targeting and that the Reelin gradient is attractive for RGC axons. Finally, we suggest a comprehensive model of synaptic lamina formation in which attractive Reelin counter-balances repulsive Slit1 thereby guiding RGC axons toward their correct synaptic lamina. In summary, we establish a mechanism that may represent a general principle for neural network assembly in vertebrate species and across different brain areas. Taken together, our study provides a foundation for important future studies of synaptic lamina development and, given that Reelin and Slit1 have been implicated in various brain diseases, also in cognitive function impairment.

Miroir, miroir... *comment les hémisphères cérébraux se connectent-ils entre eux ?*

De très nombreux animaux présentent une symétrie bilatérale qui divise le côté gauche et le côté droit du système nerveux en deux demies-images miroirs le long de la ligne médiane. La communication entre ces deux moitiés est assurée par des faisceaux d'axones, appelés commissures, qui permettent le transit d'informations sensorielles, motrices et cognitive. Au cours du développement, les axones commissuraux traversent la ligne médiane pour atteindre leurs cibles dans l'autre moitié du système nerveux. La trajectoire contralatérale, aussi appelée «post-croisement», des axones commissuraux diverge considérablement selon le type de commissure. Dans la moelle épinière, les neurones commissuraux dorsaux projettent ventralement, traversent la ligne médiane, puis changent de direction et migrent le long de l'axe antéro-postérieur. Leur trajectoire «post-croisement» est donc radicalement différente



Les axones du corps calleux (marqués en vert avec un anticorps contre L1CAM) relient les deux hémisphères cérébraux d'un embryon de souris à 18 jours de développement. Les axones exprimant Neuropilin-1 sont ici marqués en rouge.

de leur trajectoire «pré-croisement». A l'inverse, le corps calleux, qui constitue la plus large commissure cérébrale, interconnecte des régions homologues et symétriques des deux hémisphères cérébraux. Cette topologie soulève une importante question : comment les axones callosaux en croissance progressent-ils le long de trajectoires en miroir de part et d'autre de la ligne médiane ? Erik Mire de l'équipe de Fanny Mann à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille apporte les premiers éléments de réponse à cette question. L'équipe a montré que les axones callosaux «post-croisement» perdent leur capacité à répondre à des signaux chemoattractifs, parmi lesquels la Sémaphorine (Sema) 3C, qui guident ces axones le long de leur trajectoire «pré-croisement». L'équipe a ensuite montré que la protéine de surface Ephrin-B1 est exprimée par les axones callosaux après la traversée de la ligne médiane et interagit avec le récepteur Neuropilin-1 pour inhiber la signalisation Sema3C. Cette activité implique un site de N-glycosylation (N-139) non conservé entre les éphrines et propre à Ephrin-B1. Ces résultats mettent en évidence un mécanisme original permettant aux axones callosaux de naviguer le long de gradients opposés de Sema3C (croissant, décroissant) de part et d'autre de la ligne médiane.

Référence: Developmental Upregulation of Ephrin-B1 Silences Sema3C/Neuropilin-1 Signaling during Post-crossing Navigation of Corpus Callosum Axons. Mire E, Hocine M, Bazellieres E, Jungas T, Davy A, Chauvet S, Mann F. *Curr Biol.* (2018) 28:1768-1782.

Mirror, mirror on the wall... how brain hemispheres connect with one another ?

Many animals have a bilateral symmetry that divides the left and right sides of the nervous system into two mirror halves along the midline. Communication between these two halves is ensured by axon bundles, called commissures, which allow the transit of sensory, motor and cognitive information. During development, commissural axons cross the midline to reach their targets in the other half of the nervous system. The contralateral trajectory, also called “post-crossing”, of the commissural axons diverges considerably depending on the type of commissure. In the spinal cord, dorsal commissural neurons project ventrally, cross the midline, then change direction and migrate along the antero-posterior axis. Their “post-crossing” trajectory is therefore radically different from their “pre-crossing” trajectory. In contrast, the corpus callosum, which is the largest cerebral commissure, interconnects homologous and symmetrical regions of both cerebral hemispheres. This topology raises an important question: how do growing callosal axons progress along mirror trajectories on either side of the midline? Erik Mire of Fanny Mann's team at the Institute of Developmental Biology of Marseille provides the first answers to this question. The team showed that “post-crossing” callosal axons lose their ability to respond to chemoattractive signals, including the Semaphorin (Sema) 3C, which guide these axons along their “pre-crossing” trajectory. The team then showed that the surface protein Ephrin-B1 is expressed by callosal axons after crossing the midline and interacts with the Neuropilin-1 receptor to inhibit Sema3C signalling. This silencing activity involves an N-glycosylation site (N-139) not preserved between ephrins and specific to Ephrin-B1. These results highlight an original mechanism allowing callosal axons to navigate along opposite gradients of Sema3C (increasing, decreasing) on either side of the midline.

La division des cellules souches neurales à la base de la taille du cerveau

Le développement de notre cerveau repose sur un ensemble de mécanismes extrêmement complexes, dont beaucoup restent inexplorés. L'un de ces mécanismes permet la production d'un nombre correct de neurones et s'appuie sur une parfaite coordination spatiotemporelle des cellules souches neurales au cours du développement. Ce contrôle précis de la division cellulaire et de la différenciation en différents types de cellules est encore relativement inconnu. Au cours du développement, la production de cellules neuronales et gliales provient d'une série de divisions cellulaires débutant par les cellules souches neurales. Les divisions asymétriques créent une nouvelle cellule souche et une cellule fille qui deviendra un type spécifique de neurone. Cela permet l'auto-régénération des cellules souches, ce qui assure une réserve de cellules souches stable. Les divisions symétriques quant à elles créent soit deux nouvelles cellules souches soit deux cellules qui se différencieront par la suite. Par conséquent, selon le stade de développement du cerveau, ces divisions permettent soit l'auto-amplification des cellules souches pour créer une réserve plus importante, soit la production de cellules différenciées, telles que les neurones. Une phase de division symétrique à auto-amplification des cellules souches neurales a été identifiée dans le développement du cerveau humain. Les mécanismes qui sous-tendent et régulent cette phase restent

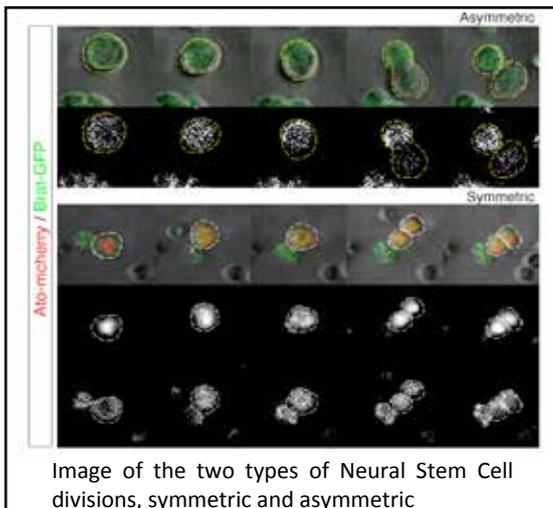


Image of the two types of Neural Stem Cell divisions, symmetric and asymmetric

toutefois peu connus. Les modèles de drosophile sont la pierre angulaire de la recherche sur les mécanismes moléculaires, cellulaires et génétiques qui sous-tendent le développement du cerveau. L'équipe de Bassem Hassan a identifié le premier exemple de cellules souches neurales auto-amplificatrices chez la Drosophile et les mécanismes associés. Les recherches menées par Natalia Mora, ont montré que ces cellules souches sont générées par la conversion temporelle de certaines cellules souches neurales d'un mode de division asymétrique à un mode de division symétrique. Cette conversion s'accompagne d'un changement dans l'expression de certaines protéines appelées protéines proneurales. Le rôle des protéines proneurales dans la division asymétrique et l'initiation de la différenciation cellulaire est bien connu, mais les auteurs ont découvert que ces protéines proneurales sont nécessaires et suffisantes pour modifier le type de division et pour générer le bon nombre de neurones pendant le développement.

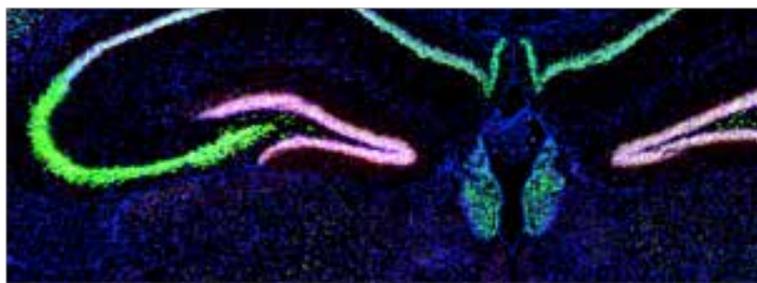
Référence: A Temporal Transcriptional Switch Governs Stem Cell Division, Neuronal Numbers, and Maintenance of Differentiation. Mora N, Oliva C, Fiers M, Ejsmont R, Soldano A, Zhang TT, Yan J, Claeys A, De Geest N, Hassan BA. Dev Cell. (2018) Apr 9;45(1):53-66.e5.

Neural Stem Cells division mode at the origin of brain size

The development of our brain relies on a set of extremely complex mechanisms, many of which remain unexplored. One of these mechanisms enables production of the correct number of neurons, and relies on perfect spatiotemporal coordination of neural stem cells during development. This precise control of cell division and cellular differentiation into the various types of cells that make up an organ is still relatively unknown. Over the course of development, neuronal and glial cell production originates from a series of cell divisions that start with neural stem cells. Asymmetric divisions create a new stem cell and a daughter cell that will become a specific type of neuron. This enables stem cell self-regeneration and a stable stem cell reserve. Symmetric divisions create either two cells that will differentiate, or two new stem cells. Therefore, depending on the developmental stage of the brain, these divisions enable either stem cell self-amplification to create a larger reserve, or the production of differentiated cells, such as the neurons that will form the basis of the brain. A phase of symmetrical self-amplifying division in neural stem cells has been identified in human brain development. The mechanisms underlying and regulating this phase, however, have yet to be fully understood. Drosophila models are a cornerstone of research into the molecular, cellular, and genetic mechanisms underlying brain development. The Bassem Hassan's team successfully identified the first example of self-amplifying neural stem cells in fruit flies and the mechanisms surrounding this cell function. The research led by Natalia Mora, found that these stem cells are generated by temporal conversion of certain neural stem cells from an asymmetric division mode to a symmetric division mode. This conversion goes hand in hand with a change in how certain proteins known as proneural proteins are expressed. The role of proneural proteins in asymmetrical division and initiation of cell differentiation is well known, however, the authors discovered that proneural proteins can also be necessary and sufficient to modify division type and to generate the right number of neurons during development.

Qu'Elk-1 de bien pour la dépression

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent, touchant environ 350 millions de personnes dans le monde (2 millions en France). Les antidépresseurs -des médicaments qui dans leur grande majorité agissent sur la sérotonine et autres monoamines au niveau de la fente synaptique- sont largement utilisés pour traiter la dépression. Cependant, ces médicaments nécessitent généralement des semaines pour exercer pleinement leurs effets et sont inefficaces chez un tiers des patients. Le développement de nouvelles thérapeutique passe par une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous-tendant la dépression et la résistance aux antidépresseurs. Dans une étude récente dirigée par Eleni Tzavara, des équipes de l'Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS ; Eleni Tzavara), de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (Raoul Belzeaux), de l'Institut de Neurosciences de la Timone (El Cherif Ibrahim) et de l'Institut universitaire Douglas en santé mentale (Université McGill; Bruno Giros, Gustavo Turecki) ont identifié la protéine intracellulaire Elk-1 -un facteur de transcription régulé par le stress en aval de la kinase ERK- comme nouvel acteur dans la dépression, marqueur pronostic des dépressions résistantes aux traitements classiques et cible potentielle de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ce travail associe trois approches complémentaires: des études cliniques, des analyses sur tissus cérébraux post-mortem et des modèles animaux. Deux études cliniques indépendantes menées sur des patients souffrant de dépression ont associé un mauvais pronostic (non-réponse au traitement) à des taux élevés d'Elk-1 dans le sang. L'étude comparative sur tissus cérébraux post-mortem provenant de sujets sains (décédés de cause naturelle) et de sujets décédés par suicide suite à une dépression, a ensuite permis de conforter l'hypothèse d'un rôle clé joué par des niveaux élevés d'Elk-1, notamment observés au niveau de l'hippocampe chez les individus dépressifs. Enfin, le recours aux modèles animaux a été déterminant pour valider le lien de cause à effet entre le facteur de transcription Elk-1 et la dépression et tester l'efficacité d'une molécule permettant de contrer l'action d'Elk-1 et agir sur les symptômes dépressifs. Ces résultats identifient donc une nouvelle cible qui repose sur



un mode d'action totalement différent à celui des antidépresseurs classiques, ouvrant de nouvelles perspectives pour traiter la dépression. L'outil pharmacologique utilisé pour bloquer l'activation de Elk-1 a fait l'objet du brevet WO2010/037841; Treatment of mood and anxiety disorders.

Fluorescent in situ hybridization (FISH) in mouse hippocampus : Co-detection of Elk1 (red) and vglut1 (green) (copyright: sylvie@oramacell.com)

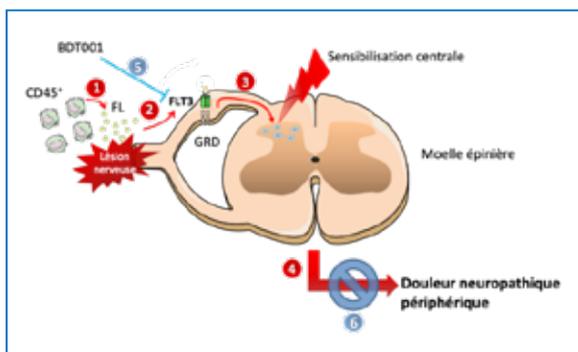
Référence: Antidepressive effects of targeting ELK-1 signal transduction. Apazoglou K, Farley S, Gorgievski V, Belzeaux R, Lopez JP, Grenier J, Ibrahim EC, El Khoury MA, Tse YC, Mongredien R, Barbé A, de Macedo CEA, Jaworski W, Bocheureau A, Orrico A, Isingrini E, Guinaudie C, Mikasova L, Louis F, Gautron S, Groc L, Massaad C, Yildirim F, Vialou V, Dumas S, Marti F, Mechawar N, Morice E, Wong TP, Caboche J, Turecki G, Giros B, Tzavara ET. Antidepressive effects of targeting ELK-1 signal transduction. *Nat Med.* (2018) May;24(5):591-597.

Elk-1 : Signaling depression and resistance to treatment

Depression is the most frequent psychiatric disorder, affecting an estimated 350 million people globally (2 million in France alone). Antidepressant drugs, almost all of which target serotonin and other monoamine neurotransmitters in the synaptic cleft, are widely used to treat depression. However, these drugs typically require weeks to achieve full remission and are ineffective in up to one-third of patients. Thus, there is a pressing clinical need for new compounds for depression, based on a better understanding of the molecular mechanisms of depression and of resistance to treatment that go beyond monoamines. In a recent study directed by Eleni Tzavara and published in *Nature Medicine* teams from the Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS; Eleni Tzavara), the Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (Raoul Belzeaux), the Institut de Neurosciences de la Timone (El Cherif Ibrahim), the Douglas Mental Health University Institute, McGill University (Bruno Giros, Gustavo Turecki) identify the intracellular protein Elk1, a stress-regulated transcription factor downstream of the MAP-kinase ERK, as a novel target in depression and in antidepressant resistance in patients and mouse models. ELK-1 expression was selectively increased in postmortem hippocampal brain tissue in depressed patients and in the hippocampus of animal models of chronic stress and depression. Over-expressing ELK-1 in the hippocampus was sufficient to drive depression-related behavior in normal mice. Conversely, inhibiting ELK-1 activation -by treating mice with a drug that interferes with its interaction with ERK- reversed behavioral and molecular effects of stress. ELK-1 was also correlated with treatment response in patients. Indeed, commonly prescribed antidepressants reduced ELK-1 blood levels in patients whose depressive symptoms resolved after treatment but not in non-responders. Importantly, this result was replicated in an independent cohort of depressed patients, and in animal models. Together these data show that Elk1 can be targeted independently of ERK, providing a yet unexplored, fully druggable target in depression and antidepressant resistance, which is of immediate interest as biomarker and in drug discovery.

L'interaction FL/FLT3 : une nouvelle piste thérapeutique pour traiter les douleurs neuropathiques ?

Les douleurs neuropathiques périphériques chroniques (DNC) sont un véritable problème de santé publique. Elles affectent 7 % de la population mondiale et sont dues à une atteinte du système nerveux somato-sensoriel suite à un traumatisme accidentel, à une intervention chirurgicale, à un diabète, un zona, un traitement anti-cancéreux. Les DNC sont des maladies très invalidantes avec un coût social très élevé (plusieurs dizaines de milliards de dollars en Europe). Cependant, les traitements actuels, essentiellement constitués de médicaments repositionnés, comme les antidépresseurs et les antiépileptiques, sont peu ou pas efficaces (moins de 50 % des patients obtiennent une faible réduction de leurs douleurs) et génèrent très souvent des effets secondaires importants, obligeant l'arrêt du traitement. Un des mécanismes clé de la chronicisation douloureuse est l'interaction entre le système immunitaire et le système nerveux. Les cellules immunitaires envahissent le site de la lésion nerveuse, sécrètent de nombreuses molécules entraînant une hyperexcitabilité des neurones sensitifs périphériques qui projettent dans le système nerveux central qui devient à son tour hyperexcitable, cause de la chronicisation des DNC. Arriver à identifier ces molécules est donc un enjeu majeur dans ce domaine. C'est ce que vient de réaliser le groupe « douleur » dirigé par Jean Valmier. Les chercheurs ont montré dans un modèle murin de DNC que les cellules immunitaires sanguines, qui envahissent le nerf au site de la lésion, libèrent une cytokine, appelée FL (1), qui se lie et active son récepteur FLT3 (2), situé sur les neurones sensitifs dans les ganglions rachidiens dorsaux (GRD) déclenchant alors dans le système sensoriel central (3), une réaction en



chaîne à l'origine d'une hyperexcitabilité et d'une hyperactivité, responsables des DNC (4). De plus, l'activation de FLT3 induit et maintient la douleur, en agissant en amont sur d'autres constituants du système sensoriel, connus pour rendre la douleur persistante. Au-delà de la découverte du rôle de FLT3, l'équipe de chimie de Didier Rognan a mis en évidence, en criblant « in silico » trois millions d'entités chimiques, une molécule anti-FLT3 (BDT001) qui bloque la liaison entre FL et FLT3 et empêche l'activation de ce récepteur (5). Administré à des rongeurs dans des modèles reconnus de DNC, le BDT001 réduit, de manière immédiate et durable (6), les symptômes douloureux neuropathiques. Ces résultats pourraient déboucher à terme sur la mise au point de la toute première thérapie spécifique des DNC.

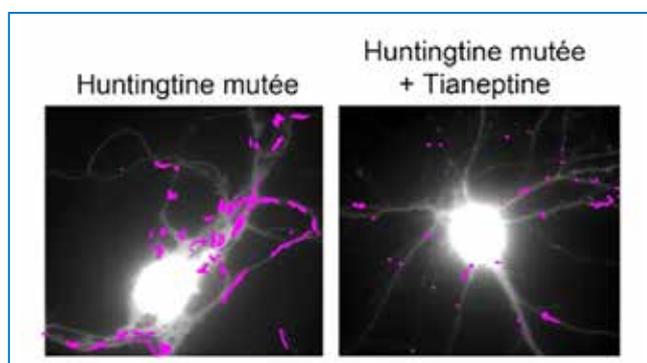
Référence: *Inhibition of neuronal FLT3 receptor tyrosine kinase alleviates peripheral neuropathic pain in mice.* Rivat C, Sar C, Mechaly I, Leyris JP, Dioulouf L, Sonrier C, Philipson Y, Lucas O, Mallié S, Jouvenel A, Tassou A, Haton H, Venteo S, Pin JP, Trinquet E, Charrier-Savournin F, Mezghrani A, Joly W, Mion J, Schmitt M, Pattyn A, Marmigère F, Sokoloff P, Carroll P, Rognan D, Valmier J. *Nature comm.* (2018)9:1042

FL/FLT3 interactions: a new solution for treating neuropathic pain?

Peripheral Neuropathic Pain (PNP), is defined as any pain caused by an insult on the somatosensory nervous system resulting from nerve damage. It is a chronic condition that arises as a secondary symptom of diseases (diabetes, cancer, and herpes zoster infection), physical injury (trauma, surgical procedures) or chemotherapy. PNP, for which specific and effective therapies are lacking, is a broad public health problem particularly due to its high prevalence (estimated to be around 7% in the general population, debilitating effects and its high social cost (more than twenty billions of dollars in Europe). Currently, PNP treatments consist essentially in repurposed anti-depressant drugs and anti-epileptic drugs, both having poor efficacy and producing several side-effects. There is a crucial need of specific PNP medications, which requires the identification of new specific targets implicated in the initiation and maintenance of PNP. Neuro-immune interactions are key regulators of the development and maintenance of PNP. They are mediated by immune cells, which invade the lesion site after nerve blood barrier permeabilization, secrete sensitizers (cytokines, chemokines, growth factors) that contribute to the development of the nerve injury-induced hyperexcitability of peripheral sensory neurons that project to the central nervous system through the spinal cord, resulting in central hypersensitivity controlling pain chronification. Jean Valmier pain team has recently identified the fms-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) as the DRG component responsible for PNP triggering and maintenance. They showed in PNP mouse model that immune cells in the blood which flood the nerve at the site of the lesion synthesize and release the cytokine, FL (FLT3 ligand, 1), which binds with and activates peripheral neuronal FLT3 (2), triggering a chain reaction in the sensory system (3), causing PNP (4). It was revealed that FLT3 induces and maintains pain by acting upstream on other components in the sensory system which are known for making pain chronic. Then, Didier Rognan's team created an anti-FLT3 molecule (BDT001) to target the FL binding site, using detailed computer analysis of three million possible configurations. This molecule blocks the connection between FL and FLT3 (5), preventing the chain of events which leads to chronic pain. When administered to PNP animals, BDT001, rapidly and strongly reduced typical PNP symptoms on the long-term (6). These data suggest a new and specific strategy as a therapeutic approach for PNP treatment.

Maladie de Huntington : corriger la mobilité anormale des récepteurs du glutamate pour améliorer les déficits cognitifs précoces ?

Touchant près de 20 000 Français, la maladie de Huntington (MH) est une maladie génétique rare et héréditaire due à la mutation du gène codant pour une protéine nommée huntingtine. Il n'existe pas de traitement permettant de stopper ou ralentir la progression des symptômes. La MH est associée à la dégénérescence de neurones d'une partie du cerveau impliquée dans des fonctions motrices, cognitives et comportementales. Les mécanismes qui mènent à cette neurodégénérescence ne sont pas encore élucidés. Les symptômes de la maladie de Huntington sont nombreux et variés. Des troubles cognitifs apparaissent souvent précocement, évoluent parallèlement aux troubles moteurs et sont fortement invalidants. Plusieurs travaux récents ont suggéré que des altérations du fonctionnement des neurones de l'hippocampe pourraient être à la base des déficits cognitifs précoces dans la MH. Les équipes de l'Institut interdisciplinaire de neurosciences (CNRS/Université de Bordeaux), en collaboration avec plusieurs autres laboratoires, ont mené des travaux interdisciplinaires associant des techniques d'imagerie à très haute résolution, de la biochimie et du comportement sur plusieurs modèles murins de la maladie de Huntington. Ces travaux ont permis de découvrir le mécanisme moléculaire liant la mutation de la huntingtine aux déficits de fonctionnement des synapses observés dans des modèles animaux de la MH: la baisse de production de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) induit une augmentation anormale du mouvement de récepteurs du glutamate. Les anomalies de mouvement des récepteurs empêchent alors les synapses de répondre normalement aux stimulations, sous-tendant probablement les difficultés d'apprentissage des souris mutantes. Les chercheurs ont également identifié une molécule utilisée dans le traitement de la dépression – la tianeptine – capable de corriger les défauts de production de BDNF et qui restaure une mobilité normale des récepteurs du glutamate ainsi que les capacités mnésiques des souris qui expriment la huntingtine mutée.



Ces travaux font progresser nos connaissances sur le lien entre mobilité anormale des récepteurs du glutamate et déficits cognitifs. Ils renforcent en cela un autre travail récent liant déficit de mobilité des récepteurs et défauts de fonctionnement des synapses dans la maladie d'Alzheimer, une autre affection neurodégénérative majeure. Ainsi, ils ouvrent une nouvelle piste thérapeutique pour tenter de corriger les déficits cognitifs précoces dans la maladie de Huntington.

Mobilité de la sous-unité GluA2 dans des neurones hippocampiques de rat exprimant l'Huntingtine mutée traités ou non par la Tianeptine.

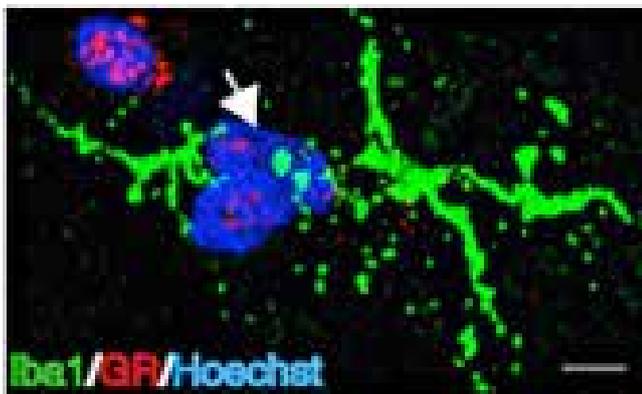
Référence: **Modulation of AMPA receptor surface diffusion restores hippocampal plasticity and memory in Huntington's disease models.** Zhang H, Zhang C, Vincent J, Zala D, Benstaali C, Sainlos M, Grillo-Bosch D, Daburon S, Coussen F, Cho Y, David DJ, Saudou F, Humeau Y, Choquet D. *Nature Comm.* (2018) 9(1):4272.

Huntington's disease: correct the abnormal mobility of glutamate receptors to improve early cognitive deficits?

Huntington's disease is a hereditary neurodegenerative disease that causes cognitive and psychiatric disorders, and uncontrolled movements. Combining high resolution microscopy with pharmacological approaches, a national and international collaboration has discovered the mechanism responsible for the dysfunction of synapses in neuronal models of Huntington's disease. Researchers have identified a molecule able to improve cognitive functions in Huntington's disease mouse models. These results are published in the journal *Nature Communications*. Affecting nearly 20,000 French citizens, Huntington's disease (HD) is a rare and hereditary genetic disease due to the mutation of the gene coding for a protein called huntingtin. There is no treatment to stop or slow the progression of HD symptoms. HD is associated with degeneration of neurons in a part of the brain involved in motor, cognitive and behavioral functions. The mechanisms that lead to this neurodegeneration are not yet clarified. Cognitive disorders often appear early, evolve in parallel to motor disorders and are highly disabling. While cognitive disorders have generally been associated with neuronal degeneration, several recent studies have suggested that alterations in neuronal function in the hippocampus could be the basis of early cognitive deficits. Teams at the interdisciplinary Institute of Neuroscience (CNRS/University of Bordeaux), in collaboration with several other laboratories, conducted an interdisciplinary study combining high resolution imaging techniques, biochemistry and behavior on several mouse models of Huntington's disease. In this study, the scientists discovered the molecular mechanism linking the huntingtin mutation to synaptic deficits seen in mouse models of Huntington's disease: the decline in production of BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) induces an abnormal increase in the movement of glutamate receptors. Abnormal receptor movements at synapses of HD mice prevent them from responding normally to neuronal stimulation and probably underline learning deficits of these mutant mice. The researchers also identified a molecule used normally for the treatment of depression - tianeptine - able to correct the defective BDNF production and to restore normal mobility of glutamate receptors as well as the memory of mice that express the mutated huntingtin. This work extends our knowledge on the relationship between abnormal mobility of glutamate receptors and cognitive deficits. It reinforces another recent work from the same team linking deficit in receptor mobility to dysfunction of synapses in Alzheimer's disease, another major neurodegenerative disease. This study opens a new therapeutic pathway to try to correct early cognitive deficits in Huntington's disease.

La régulation du récepteur TLR9 par le GR dans la microglie : une nouvelle signalisation inflammatoire dans la maladie de Parkinson

Dans le cerveau, les cellules microgliales sont les principales cellules du système immunitaire et sont reconnues comme jouant un rôle central dans la maladie de Parkinson. De nombreuses études ont montré une vulnérabilité particulière des neurones dopaminergiques de la substance noire aux réponses inflammatoires de la microglie. Ces réponses inflammatoires peuvent être déclenchées par des facteurs libérés par les neurones en cours de dégénérescence, via l'activation des récepteurs Toll-like (TLRs) présents au niveau de la membrane ou de compartiments intracellulaires de la microglie. En condition non pathologique, cette réponse inflammatoire est finement régulée. Les glucocorticoïdes endogènes (cortisol chez l'homme), via l'activation de leur récepteur GR, ont un rôle crucial dans cette régulation. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, plusieurs études ont fait état de taux circulants élevés de cortisol suggérant une potentielle altération de la fonction du GR. Dans une étude antérieure, l'équipe de Sheela Vyas a montré l'impact délétère de l'inactivation du GR dans les cellules microgliales sur la survie des neurones dopaminergiques dans un modèle préclinique de la maladie de Parkinson. Ces chercheurs avaient également observé une augmentation du niveau d'expression de TLR9 chez ces souris mais aussi dans le cerveau de patients parkinsoniens. Ils ont alors cherché à savoir si TLR9 était impliqué dans cette pathologie et si son activation ainsi que la réponse inflammatoire pouvaient être régulées par le GR. Ils ont mis en évidence la présence d'une forme active de TLR9 dans la substance noire de patients Parkinsoniens ainsi qu'une diminution de l'activité du GR dans la microglie de ces patients.



En utilisant des modèles de souris dans lesquels TLR9 ou bien le GR microglial était inactivé, mais également de divers outils pharmacologiques, ils ont établi que le GR inhibait l'apparition de cette forme active de TLR9 qui cause la perte des neurones dopaminergiques. Cette publication fournit des preuves d'une nouvelle voie impliquant la perte de la fonction du GR microglial créant un environnement permissif pour l'activation du TLR9 par des ligands endogènes, comme l'ADN mitochondriale, conduisant ainsi à la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson.

Expression du GR dans le noyau d'une cellule microgliale

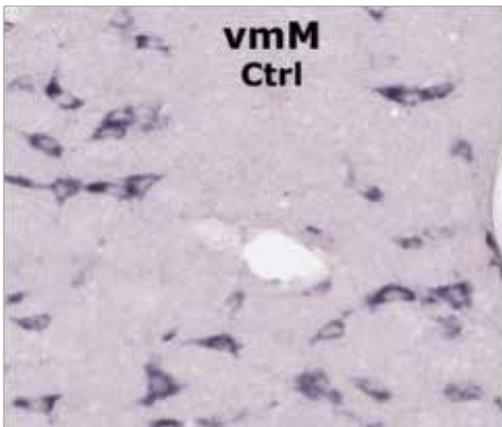
Référence: TLR9 activation via microglial glucocorticoid receptors contributes to degeneration of midbrain dopamine neurons. Maatouk L, Compagnon A-C, Carrillo-de-Sauvage M-A, Bemelmans A, Leclere-Turbany S, Cirotteau V, Tohme M, Beke A, Trichet M, Bazin V, Trawick BN, Ransohoff RM, Tronche T, Manoury B, Vyas S. Nature Comm. (2018) 2018 Jun 22; 9(1): 2450.

Tight regulation of TLR9 activation by GR: a new inflammatory signaling pathway in Parkinson's disease

Microglia, as principle resident innate immune cells of the brain, are increasingly recognized as central to degeneration dopaminergic neurons of substantia nigra in Parkinson's disease. Many studies have shown a selective vulnerability of these dopaminergic neurons to an inflammatory attack by microglia. An inflammatory response in microglia can be triggered through factors released by degenerating neurons, which activate specific Toll-like receptors (TLRs) present on plasma membrane or in the intracellular compartments of microglia. In physiological conditions, this inflammatory response is highly regulated so as to limit the cell damage. Endogenous glucocorticoids (cortisol in man) through their receptor GR are known to play a crucial role in regulating inflammation. In Parkinson's disease patients, several studies reported significantly high level of circulating cortisol, which suggests an impairment of GR function. In a previous study, the team of S Vyas had shown that mice deprived of GR in microglia had an increased degeneration of dopamine neurons in a preclinical model of Parkinson's disease. They also observed increased levels of TLR9 in substantia nigra in both their animal model and in caudate putamen of Parkinsonian patients. The team asked whether TLR9 has a role in Parkinson's disease pathology and whether its activation and inflammatory response is controlled by GR. They show an active form of TLR9 present in substantia nigra of Parkinsonian patients as well decreased GR activity in microglia. Using mice in which GR is inactivated in microglia, TLR9 KO mice and pharmacological tools they show the tight regulation GR exerts to prevent the appearance of active form of TLR9. TLR9 activated in the absence of microglial GR causes specific loss of dopaminergic neurons. Their data reveals a novel pathway contributing to dopamine neurodegeneration in Parkinson's disease whereby loss of microglial GR function creates a permissive environment for TLR9 activation by endogenous ligands, such as mitochondrial DNA, resulting in dopamine neurodegeneration.

Comment le cerveau protège-t-il nos rêves pendant notre sommeil ?

Dormir est une activité biologique commune au règne animal. Avec l'apparition des mammifères, est survenue une évolution majeure prenant la forme d'un second état de sommeil dit paradoxal (SP ou rapid eye movement [REM] sleep en anglais). Décrit seulement à la fin des années 1950 par Michel Jouvet, le sommeil paradoxal demeure aujourd'hui fascinant, en particulier puisqu'il serait le siège privilégié de l'activité onirique. Le sommeil paradoxal se caractérise par une activité corticale très similaire à celle de l'éveil paradoxalement associée à une immobilité corporelle résultant d'une atonie de la musculature posturale empêchant tous mouvements intempestifs et potentiellement dangereux pour le rêveur coupé du monde extérieur. Cependant, il restait à compléter le décryptage des circuits neuronaux générant cette inhibition motrice pendant le sommeil paradoxal. Après avoir récemment découvert les neurones initiateurs du phénomène (Valencia Garcia et coll., Brain 2017), une nouvelle étude menée par l'équipe de Patrice Fort et Pierre-Hervé Luppi, à Lyon, a cette fois-ci identifié les derniers neurones du réseau supprimant l'activité des motoneurons spinaux durant le SP. Chez le rat, ils ont ciblé spécifiquement une population de neurones médullaires (GIV) en y introduisant des vecteurs viraux génétiquement modifiés qui, une fois dans les cellules neurales, bloquent l'expression d'un gène permettant la sécrétion synaptique de neurotransmetteurs inhibiteurs (glycine et GABA). Incapables de les sécréter, ces neurones ne peuvent plus communiquer avec leurs cibles et sont donc déconnectés du réseau cérébral nécessaire à la paralysie corporelle du sommeil paradoxal. Bien que profondément endormis et isolés de l'environnement, les rats ainsi traités ne sont plus paralysés pendant le SP (perte définitive de l'atonie musculaire) et exécutent des mouvements



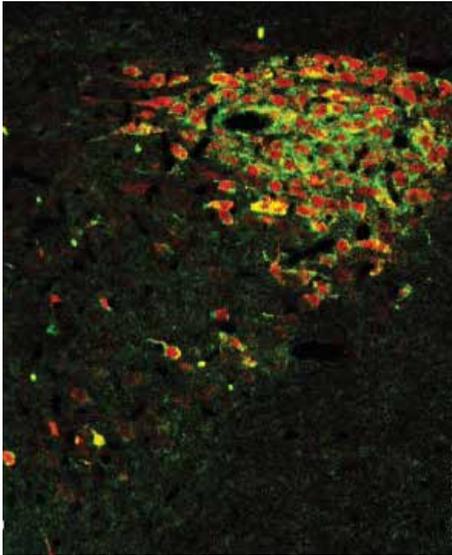
Expression du transporteur vésiculaire du GABA/glycine (vGAT) dans la formation réticulée ventromédiane (vmM) du bulbe rachidien.

Référence: Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. Valencia Garcia S, Brischoux F, Clément O, Libourel PA, Arthaud S, Lazarus M, Luppi PH, Fort P. Nature Comm. (2018) 9(1):504.

How the brain protects our dreams during sleep?

Paradoxical sleep (PS or REM sleep) is a unique phase sleep in mammals described only in the late 1950's by Michel Jouvet. PS still attract a lot of interest since dreaming is supposed to occurs almost exclusively during this sleep state. PS is characterized by a cortical activity similar to that of awakening, paradoxically associated with body immobility due to a generalized muscle atonia of postural musculature, precluding the initiation of movements potentially harmful to the dreamer. However, the complete neuronal network responsible for PS muscle atonia was still to be completely described. After the recent description of the brainstem glutamate neurons generating the phenomenon (Valencia Garcia et al., Brain 2017), the team of Patrice Fort and Pierre-Hervé Luppi in Lyon identified the ultimate inhibitory link responsible for the inactivation of spinal motoneurons during PS. In rats, they genetically inactivated a specific neuronal population within the ventromedial part of the medullary reticular formation by local infusion of viral vectors (AAVs) carrying short-hairpin mRNAs complementary to mRNAs encoding for the GABA/glycine vesicular transporter (vGAT), thus rapidly blocking the production of this protein in targeted medullary neurons. Still present and functional, the vmM GABA/glycine neurons became unable to release their neurotransmitters and therefore to inhibit their postsynaptic targets (i.e. motoneurons). Although deeply asleep, with closed eyelids and isolated from environment, rats treated with vGAT-shRNA in vmM were no longer paralyzed (permanent loss of muscle atonia) during PS and executed abnormal, violent and uncontrolled movements, likely revealing some dream enactments. These results closely recapitulate the motor symptoms reported during PS in patients suffering REM sleep Behavior Disorder (RBD), a parasomnia that may occur at the age of 50. Firstly considered as an idiopathic pathology, recent longitudinal studies established that RBD is actually due to the development of a brainstem synucleinopathy and is considered to date as the best prodromal marker (>10 years) of other synucleinopathies, as Parkinson's disease. In that context, this preclinical RBD model may represent a basis for further experiments aimed at deciphering the physio-pathological mechanisms responsible for the RBD conversion to Parkinson's disease.

Les immunoglobulines G influencent la sécrétion du cortisol par la modulation de l'hormone corticotrope chez les personnes agressives et non-agressives



Marquage immunohistochimique obtenu avec un anticorps anti-vasopressine (rouge) et des IgG d'un sujet agressif (vert) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus de rat.

L'agressivité peut impliquer une réponse de l'organisme au stress mais les mécanismes neurobiologiques subjacents restent encore mal compris, ex. la nature des facteurs biologiques contribuant à la violence chez l'Homme. Ce travail, dirigé par le Pr. Sergueï Fetissoff de l'Université de Rouen, impliquant des laboratoires Inserm UMR 1073 et UMR 1239 en collaboration avec le Dr. Henning Vaeroy, psychiatre Norvégien de Akershus et le Pr. Tomas Hökfelt du Département des Neurosciences à l'Institut Karolinska de Stockholm ainsi que leurs collègues respectifs, a montré pour la première fois que la sécrétion de cortisol par les cellules surrénaliennes humaines en réponse à l'hormone hypophysaire corticotrope (ACTH) peut être régulée par les IgG qui forment des complexes immuns avec l'ACTH. Ces auto-anticorps présentent des profils de liaison à l'ACTH différents chez les sujets avec une historique violent vs. des contrôles. Ces résultats contribuent à la compréhension de la variabilité individuelle de la réponse au stress qui est conditionnée par la capacité des IgG de chaque sujet à lier ACTH. Notamment, pour 50 % des sujets agressifs et 37,5 % des individus contrôles, les IgG ont bloqué la réponse in vitro du cortisol à l'ACTH, suggérant qu'un déficit d'activation de l'axe du stress ne serait pas directement impliqué dans les mécanismes biologiques d'agressivité mais qu'il peut créer un contexte de mal adaptation au stress. De plus, une cible potentielle d'action pertinente des IgG dans l'agressivité a été localisée dans le cerveau sur les neurones à vasopressine (figure ci-dessus). La nature chimique de l'antigène cérébral est en cours d'analyse.

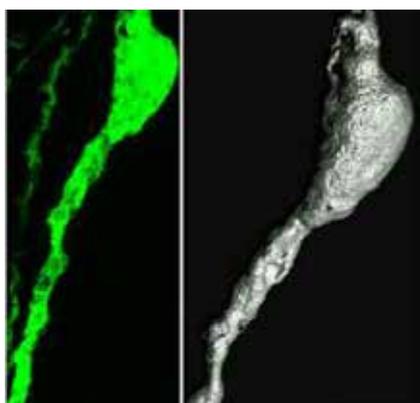
Référence: Autoantibodies reactive to adrenocorticotrophic hormone can alter cortisol secretion in both aggressive and nonaggressive humans. Værøy H, Adori C, Legrand R, Lucas N, Breton J, Cottard C, do Rego J-C, Duparc C, Louiset E, Lefebvre H, Déchelotte P, Western E, Andersson S, Hökfelt T, Fetissoff SO. Proc Natl Acad Sci USA (2018) 115:E6576-E6584.

Autoantibodies reactive to adrenocorticotrophic hormone can alter cortisol secretion in both aggressive and nonaggressive humans

Violent aggression in humans may involve a modified response to stress, but the underlying mechanisms are not well understood. Here we show that naturally present autoantibodies reactive to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) exhibit distinct epitope-binding profiles to ACTH peptide in subjects with a history of violent aggression compared with controls. Namely, while nonaggressive male controls displayed a preferential IgG binding to the ACTH central part (amino acids 11-24), subjects who had committed violent acts of aggression had IgG with increased affinity to ACTH, preferentially binding to its N terminus (amino acids 1-13). Purified IgGs from approximately half of the examined sera were able to block ACTH-induced cortisol secretion of human adrenal cells in vitro, irrespective of the source of sample (from a control subject or a violent aggressor). Nevertheless, in the resident-intruder test in mice, i.p. injection of residents with ACTH and IgG from aggressive subjects, but not from control subjects, shortened latency for the first attack against intruders. Immunohistochemical screening of violent aggressors' sera on rat brain and pituitary sections did not show IgG binding to ACTH-producing cells, but 4 of 16 sera revealed selective binding to a nonidentified antigen in vasopressinergic neurons of the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. Thus, the data show that ACTH-reactive plasmatic IgGs exhibit differential epitope preference in control and violently aggressive subjects. These IgGs can modulate ACTH-induced cortisol secretion and, hence, are involved in the regulation of the stress response. However, the possible role of ACTH-reactive autoantibodies in aggressive behavior needs further investigation.

Le trouble le plus fréquent de la fertilité féminine est lié à un dysfonctionnement cérébral

Une femme sur dix en âge de procréer souffre du syndrome des ovaires polykystiques ou « SOPK » qui se traduit par une forte surproduction par les ovaires d'hormones masculines, les androgènes, perturbant les mécanismes de croissance des follicules ovariens, à l'origine d'une infertilité. Les options thérapeutiques utilisées à ce jour visent à réduire les symptômes mais aucun traitement préventif ou curatif n'existe. Une équipe coordonnée par Paolo Giacobini, directeur de recherche Inserm (Centre de recherche Jean-Pierre Aubert – Neurosciences et cancer, Inserm U1172/Université de Lille/CHU de Lille), met à mal l'hypothèse selon laquelle le SOPK n'altérerait que les ovaires, en montrant qu'il modifierait également l'activité de neurones cérébraux situés dans l'hypothalamus, responsables du contrôle de la reproduction en libérant une hormone appelée GnRH. En cause, une hormone produite par les ovaires et impliquée dans leur fonctionnement: l'hormone anti-müllérienne (AMH). Chez les patientes souffrant d'un SOPK,



Neurones à GnRH (immunomarquage en vert, reconstruction tridimensionnelle en gris) qui contrôlent la sécrétion hypophysaire de LH et FSH, hormone clé de la reproduction.

l'AMH présente une concentration sanguine deux à trois fois plus élevée, directement liée à la sévérité de la maladie. L'équipe de recherche a basé ses travaux sur une constatation chez les femmes SOPK enceintes : la présence d'une surproduction d'AMH pendant la grossesse. Les chercheurs ont ensuite montré que des souris traitées à l'AMH pendant la gestation donnent naissance à des femelles qui développent les symptômes caractéristiques du SOPK à l'âge adulte. L'équipe a également observé que l'exposition in utero à des taux élevés d'AMH provoquerait une véritable réaction en chaîne chez la descendance: les neurones hypothalamiques se mettraient à sécréter davantage de GnRH, ce qui accroîtrait alors la production de LH par l'hypophyse et provoquerait au final la hausse caractéristique d'androgènes dans les ovaires, à l'origine des troubles de l'ovulation observés dans la maladie. Forts de ces observations, les chercheurs ont appliqué sur les souris mimant le SOPK un traitement spécifique « normalisant » l'action accrue de la GnRH sur la production de LH et restauré ainsi leur fertilité. Ces observations sur modèle murin offrent des perspectives thérapeutiques inédites qui restent à confirmer à l'échelle humaine.

Référence: Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, Malone SA, Loyens A, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S, Sundström-Poromaa I, Piltonen TT, Dal Bello F, Medana C, Prevot V, Clasadonte J and Giacobini P. *Nature Med.*, (2018) 24(6):834-846.

Leading cause of female infertility linked to brain's alteration

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common fertility disorder, affecting up to 10% of reproductive-age women worldwide. The syndrome is characterized by elevated levels of circulating androgens, which affects the ovarian follicular growth, leading to infertility. The cause of PCOS is unknown. There is no cure and its management remains suboptimal because it relies on the ad hoc empirical management of symptoms only. A research team coordinated by Paolo Giacobini, research director at Inserm (Centre de recherche Jean-Pierre Aubert – Neurosciences et cancer, Inserm U1172/Université de Lille/CHU de Lille), recently showed that PCOS does not only alter the ovaries but it also modifies the activity of hypothalamic neurons, producing a hormone known as GnRH, which is responsible for the control of reproduction. The responsible would be an ovarian hormone, regulating the function of the ovaries: the anti-müllerian hormone (AMH). In women with PCOS, circulating AMH levels are known to be two-three times higher than in healthy women. The research team based this study on a new unexpected finding: AMH levels are abnormally high in women with PCOS, even during pregnancy. Then, the researchers have shown in mice that excess prenatal AMH exposure leads to a PCOS-like phenotype in the female progeny, by inducing permanent hypothalamic and GnRH neuronal circuit changes in the brain, that are associated with impaired fertility. The team were able to reverse this effect in the mice using a drug that “normalizes” the GnRH signalling pathway. After treatment with this drug, the mice stopped showing symptoms of polycystic ovary syndrome. Even though, these data need to be validated in humans, they offer a new therapeutic hope to treat PCOS.

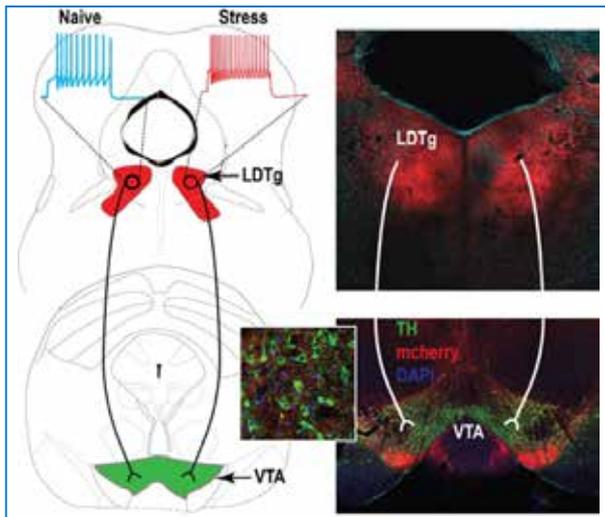
Modulation par l'acétylcholine des neurones dopaminergiques : un processus majeur dans l'apparition des troubles de l'humeur causés par le stress

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépression est un trouble mental courant affectant plus de 300 millions de personnes dans le monde. L'apparition de troubles dépressifs est la conséquence d'une interaction complexe entre prédispositions génétiques et facteurs psychosociaux. Les expériences stressantes, comportant notamment une dimension sociale, jouent un rôle prépondérant dans la maladie. Des souris soumises à des confrontations sociales répétées avec des congénères mâles dominants présentent des troubles comportementaux caractéristiques de la dépression : perte de plaisir (anhédonie) et évitement des autres (aversion sociale). Ces troubles comportementaux sont intimement associés à la dérégulation d'un messager chimique du cerveau, la dopamine. Comprendre les mécanismes impliqués dans ces adaptations représente un enjeu majeur pour le traitement des troubles mentaux liés au stress.

Les récents travaux de notre équipe (Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire / Université Côte d'Azur) ont dévoilé en partie les mécanismes neurobiologiques impliqués dans les troubles dépressifs. Nous avons identifié un circuit neuronal qui sous-tend la dérégulation des signaux dopaminergiques et l'apparition des comportements

anhédoniques et d'aversion sociale. En effet, nous avons montré que l'exposition à un stress social chronique entraîne une profonde dérégulation des neurones du noyau latérodorsal du tegmentum (LDTg), notamment ceux produisant l'acétylcholine, un messager chimique jouant un rôle important dans la modulation de l'activité des neurones dopaminergiques. Le blocage sélectif de l'activité de ces neurones par l'utilisation d'approches chimiogénétiques lors des phases d'exposition au stress est suffisante pour empêcher la cascade de réactions aboutissant à l'apparition des troubles comportementaux. La dérégulation des neurones à acétylcholine est causée par le relargage de corticolibérine et sa fixation sur le récepteur CRF de type 1 modulant directement l'activité des neurones cholinergiques.

Ces résultats pourraient mener à de nouvelles pistes thérapeutiques pour combattre la dépression, soit par des approches pharmacologiques contre les cibles moléculaires identifiées, soit par des approches permettant de moduler l'activité des macrocircuits mis en évidence.



Chronic stress increases the activity of LDTg neurons. LDTg neurons send projections (mCherry) to VTA DA neurons (expressing Tyrosine Hydroxylase, green).

Référence: Mesopontine cholinergic inputs to midbrain dopamine neurons drive stress-induced depressive-like behaviors. Fernandez SP, Broussot L, Marti F, Contesse T, Mouska X, Soiza-Reilly M, Marie H, Faure P, Barik J (2018) Nature Comm. 9:4449.

Cholinergic signals modulate dopamine neurons activity: a key process in the development of stress-induced mood changes

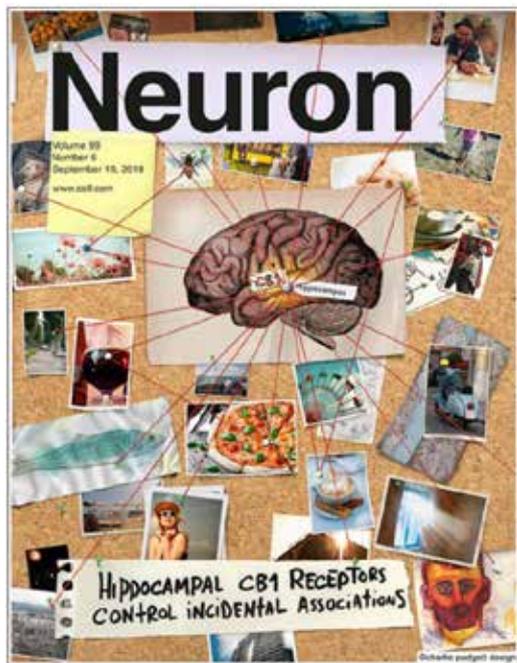
Estimates from the WHO show that depression is one of the most common psychiatric disorders, affecting 300 million people worldwide. Depression appears to be the result of a complex interaction between genetic predisposition and psychosocial factors. Stressors of social origin represent a key risk factor for mental disorders. Mice exposed to repeated social confrontations with a dominant male exhibit behavioral alterations such as social withdrawal and anhedonia that are reminiscent of the human conditions. These behavioral changes have been associated with an imbalance in the brain neurotransmitter dopamine. Understanding the process underlying these mal-adaptations warrants better treatments for psychiatric disorders associated with stress. In a recent work, our team (Institute of Molecular and Cellular Pharmacology / Université Côte d'Azur) unraveled a novel mechanism implicated in the neurobiology of depression. We identified a neuronal circuit that promotes a dysregulation of dopamine signals and the appearance of social aversion and anhedonia. We showed that exposure to chronic social stress induces strong activation of cholinergic neurons in the laterodorsal tegmental (LDTg) nucleus, which are important regulators of dopamine neurons activity. Selective chemogenetic silencing of these cholinergic neurons during social stress exposure was sufficient to prevent the chain of events linked with maladaptive behavioral responses. The dysregulation of LDTg cholinergic neurons by stress involves the release of corticotrophin-releasing factor (CRF) and selective activation of CRF-1 receptors in these neurons. These results will open up new avenues in the fight against depression, by pinpointing a molecular target for drug discovery, or alternatively by brain neuromodulation approaches on these newly described circuit mechanisms.

Rôle clé des récepteurs CB1 de l'hippocampe dans la mémoire associative indirecte

Les mémoires associatives directes, qui impliquent un couplage précis entre une information et des conséquences positives ou négatives, influencent nos choix futurs. Cependant, nos comportements sont très souvent guidés par des mémoires associatives indirectes, basées au départ sur des associations entre différentes informations à priori sans conséquence. Ceci explique que nous sommes souvent repoussés, ou attirés, par des objets, des endroits ou des personnes qui n'ont jamais été directement associés à des situations aversives, ou attractives, mais que l'on a initialement rencontrés en présence d'autres informations qui ont ensuite acquis une signification aversive, ou positive.

Si les bases neurobiologiques des apprentissages associatifs directs font l'objet d'intenses recherches, celles des apprentissages indirects restent assez méconnues. Les chercheurs de l'Inra et de l'Inserm de Bordeaux ont tout d'abord développé au laboratoire des modèles comportementaux d'apprentissages associatifs indirects sur des souris. Ils ont pour cela présenté une odeur (de banane ou d'amande) et un goût (sucré ou salé), de façon répétée et simultanée, sans conséquence particulière pour l'animal ; dans un deuxième temps, ils ont associé le goût à un malaise gastrique (similaire à une intoxication alimentaire) ; enfin, en présentant l'odeur initialement associée à ce goût, les chercheurs ont noté l'évitement spécifique de cette odeur traduisant un transfert de la valeur aversive entre le goût et l'odeur.

Les chercheurs ont obtenu des résultats similaires avec une lumière et un son et le transfert entre ces sensorialités, non pas avec une valeur aversive, mais avec une valeur attractive (par l'octroi d'une récompense), généralisant ainsi ce phénomène. Les scientifiques ont alors montré que ce processus de mémoire associative indirecte (entre une odeur et un goût ou entre une lumière et un son) implique l'hippocampe et un système neuromodulateur majeur au sein de cette structure cérébrale, le système endocannabinoïde. Plus spécifiquement, cette forme particulière d'apprentissage associatif fait intervenir les récepteurs cannabinoïdes CB1 de l'hippocampe présents au niveau de certains neurones GABA. Ainsi, le contrôle physiologique de la transmission inhibitrice hippocampique par le récepteur CB1 permet de former des associations fortuites, sans grande signification sur le moment mais qui pourront devenir utiles par la suite. Ces résultats inédits vont conduire les chercheurs à évaluer si ces récepteurs CB1 pourraient également intervenir dans d'autres structures cérébrales lors de ces apprentissages associatifs indirects. Cela pourrait également ouvrir des pistes sur la compréhension de certaines pathologies (schizophrénie ou états psychotiques) dans lesquels cette mémoire associative est altérée.



TV crime bulletin board with hippocampal CB1 at the center and connected by strings to all sorts of random photos and newspaper clippings, allowing the brain to build links between some of them. This drawing represents the central role of hippocampal CB1 receptors in the formation of incidental associations between low-salience stimuli, eventually leading to inferred memories. ©charlie padgett design.

Référence: Hippocampal CB1 receptors control incidental associations. Busquets-Garcia A, Oliveira da Cruz J, Terral G, Pagano Zottola AC, Soria-Gómez E, Contini A, Martin H, Redon B, Varilh M, Ioannidou C, Drago F, Massa F, Fioramonti X, Trifilieff P, Ferreira G*, Marsicano G*. *Neuron* (2018) 99(6): 1247-1259. * equal contribution

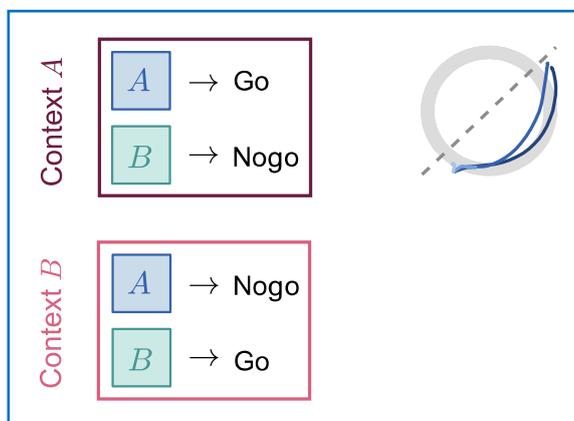
Hippocampal CB1 receptors control incidental associations leading to mediated learning

By priming brain circuits, associations between low-salience stimuli often guide future behavioral choices through a process known as mediated or inferred learning. However, the precise neurobiological mechanisms of these incidental associations are largely unknown. Using sensory preconditioning procedures, we show that type 1 cannabinoid receptors (CB 1R) in hippocampal GABAergic neurons are necessary and sufficient for mediated but not direct learning. Deletion and re-expression of CB 1R in hippocampal GABAergic neurons abolishes and rescues mediated learning, respectively. Interestingly, paired presentations of low-salience sensory cues induce a specific protein synthesis-dependent enhancement of hippocampal CB 1R expression and facilitate long-term synaptic plasticity at inhibitory synapses. CB 1R blockade or chemogenetic manipulations of hippocampal GABAergic neurons upon preconditioning affect incidental associations, as revealed by impaired mediated learning. Thus, CB 1R-dependent control of inhibitory hippocampal neurotransmission mediates incidental associations, allowing future associative inference, a fundamental process for everyday life, which is altered in major neuropsychiatric diseases.

Un cadre computationnel pour faire le lien entre connectivité, dynamique neurale et comportement

Comprendre la relation entre la connectivité synaptique, l'activité neurale et le comportement est un des buts fondamentaux des neurosciences. Les techniques expérimentales actuelles permettent d'enregistrer l'activité de centaines de neurones à la fois chez des animaux en comportement. Une observation récurrente issue de ces enregistrements à grande échelle est que l'activité de neurones individuels est typiquement difficile à interpréter, car elle dépend d'un mélange non-linéaire de facteurs comme l'identité du stimulus présenté et l'action de l'animal. Analyser les neurones de manière jointe, au niveau populationnel est souvent plus informatif, et montre que la transformation de stimuli en actions comportementales se base sur la dynamique collective organisée le long de seulement quelques dimensions de l'espace d'activité collective. Comment cette dynamique à basse dimension est-elle générée par les stimuli et la connectivité du réseau ? Le cadre conceptuel pour répondre à cette question manque cruellement, car les modèles computationnels classiques se basent soit sur une connectivité totalement aléatoire, soit sur une connectivité très fortement structurée. Dans un article publié en août 2018 dans *Neuron*, Francesca Mastrogiuseppe et Srdjan Ostojic de l'École Normale Supérieure ont introduit une nouvelle classe de modèles de réseaux neuronaux, dans laquelle la connectivité consiste en une superposition d'une partie aléatoire et d'une structure minimale, de basse dimension. Les modèles de ce type fournissent un cadre théorique idéal car la dynamique et les computations peuvent être prédits à partir de la connectivité en utilisant des techniques mathématiques issues de la physique statistique. Ce nouveau

cadre conceptuel démontre qu'une structure minimale dans la connectivité synaptique est suffisante pour implémenter les tâches comportementales les plus communément étudiées, et fournit des prédictions expérimentales pour faire le lien entre la connectivité synaptique, la dynamique à basse dimension et les propriétés computationnelles des neurones enregistrés.



Dynamique populationnelle dans une tâche de discrimination flexible
A : description de la tâche. Le stimulus à détecter dépend d'un indice contextuel. **B** : activité d'un sous-ensemble de neurones du réseau, en réponse au même stimulus dans les deux contextes. **C** : Projection de l'activité populationnelle du réseau sur les deux dimensions correspondant au codage du choix et du contexte.

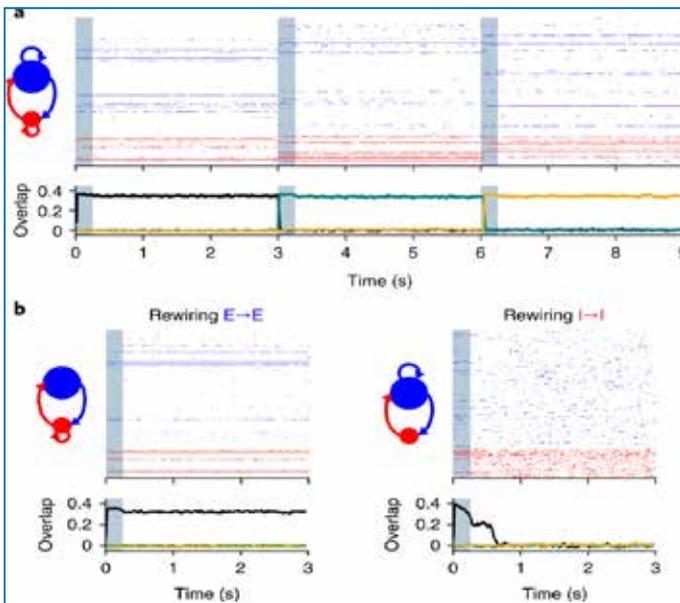
Référence: **Linking connectivity, dynamics and computations in recurrent neural networks.** Mastrogiuseppe F & Ostojic S. *Neuron* (2018) 99(3) :609-623.

Linking synaptic connectivity, neural activity and behavior: a computational framework

Understanding the relationship between synaptic connectivity, neural activity, and behavior is a central endeavor of neuroscience. Current recording techniques allow neuroscientists to monitor the activity of hundreds of neurons while animals perform well-controlled behavioral tasks. A ubiquitous observation from such large-scale recordings is that the activity of individual neurons is difficult to interpret, as it typically depends on a complex mixture of factors such as the stimulus identity and the decision of the animal. Considering the activity of the neural population as a whole often leads to a simpler picture, in which the transformation of sensory inputs into behavioral actions appears to rely on collective dynamics along only a couple of dimensions in the activity space. How do such low-dimensional computations on mixed representations emerge from the structure of network inputs and connectivity? A conceptual framework for addressing this question has been lacking as the classical computational models assume that the connectivity is either highly ordered or totally random. In a study recently published in *Neuron*, Francesca Mastrogiuseppe and Srdjan Ostojic from Ecole Normale Supérieure Paris have introduced a new class of network models, in which the connectivity consists of a superposition of a random part and a minimal low-dimensional structure. Such models constitute an ideal computational test bed since the dynamics and computations can be directly inferred from connectivity using mathematical techniques. This new conceptual framework demonstrates that minimal amounts of structure in the connectivity are sufficient to implement commonly studied behavioral tasks, and produces testable experimental predictions for the relationship between connectivity, low-dimensional dynamics, and computational features of recorded neurons.

La connectivité inhibitrice contrôle la plasticité excitatrice

Selon la théorie de la trace synaptique, les mémoires sont stockées grâce à des changements de la configuration des connexions synaptiques, induits par l'activité neuronale. Dans ce cadre, la stabilité des mémoires dépend de la stabilité des modifications synaptiques sous-jacentes. Cependant, les connexions synaptiques excitatrices, qui constituent la plupart des synapses du cortex cérébral, sont très volatiles. Cette observation expérimentale pose un défi fondamental à la théorie de la trace synaptique. Nous avons modélisé les effets de la volatilité synaptique sur l'activité d'un réseau cortical. Nous avons montré que les patrons d'activité neuronale sont principalement déterminés par la connectivité inhibitrice, bien que la plupart des synapses et des neurones soient excitateurs. Nous avons également montré que la connectivité inhibitrice est plus efficace que la connectivité excitatrice pour le stockage synaptique des mémoires. Par conséquent, l'activité du réseau est robuste à la volatilité des synapses excitatrices. Nos résultats suggèrent que les connectivités excitatrice et inhibitrice jouent des rôles fondamentalement différents dans les processus de mémoire : les synapses excitatrices sont responsables du codage rapide, et éventuellement transitoire, de nouvelles informations, alors que les synapses inhibitrices sont responsables de leur stockage à long terme.



Synaptic rewiring and memory in a spiking network model. 2,000 memory patterns were encoded in the integrate-and-fire network using Hebbian and anti-Hebbian learning rules on the excitatory and inhibitory synapses. **a**, Top: a raster plot of randomly selected 400 excitatory (blue) and 100 (red) inhibitory neurons. Patterned transient current injections (gray) set the activity of the network in attractor states that are correlated with the memory patterns. Bottom: black, teal, and orange traces depict the correlation coefficients of the firing rates of the neurons with the memory patterns corresponding to the current injected at times $t=0$ s, $t=3$ s, and $t=6$ s, respectively. **b**, The same network with the same patterned current injection as in **a** after rewiring the $E \rightarrow E$ synapses (left) and $I \rightarrow I$ synapses (right). While $E \rightarrow E$ rewiring has almost no effect on the memory state of the network, following $I \rightarrow I$ rewiring, the network no longer maintains the memory pattern.

Référence: **Inhibitory connectivity defines the realm of excitatory plasticity.** Mongillo G, Rumpel S, Loewenstein Y. Nature Neurosci. (2018) 21:1463-1470.

Inhibitory connectivity controls excitatory plasticity

According to the synaptic trace theory of memory, activity-induced changes in the pattern of synaptic connections underlie the storage of information for long periods of time. In this framework, the stability of the memories critically depends on the stability of the underlying synaptic connections. Surprisingly, however, excitatory synaptic connections, which constitute most of the synapses in the cortex, are highly volatile in the living brain. This poses a fundamental challenge to the synaptic trace theory of memory. Studying theoretically the impact of synaptic volatility on cortical activity, we show that the patterns of neural activity are primarily determined by the inhibitory connectivity, despite the fact that most synapses and neurons are excitatory. We also show that the inhibitory network is more effective in storing memory patterns than the excitatory one. As a result, network activity is robust to the ongoing volatility of excitatory synapses. Our results suggest that excitatory and inhibitory connectivity play fundamentally different roles in memory processes, whereby excitatory synapses are responsible for the rapid, and possibly transient, encoding of new information, while the inhibitory synapses are responsible for its long-term storage.

Société
des
Neurosciences



NeuroFrance 2019

MARSEILLE, 22 - 24 MAY

International meeting



Photo : Michel Perles



www.neurosciences.asso.fr



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
www.neurosciences.asso.fr
www.semaineducerveau.fr