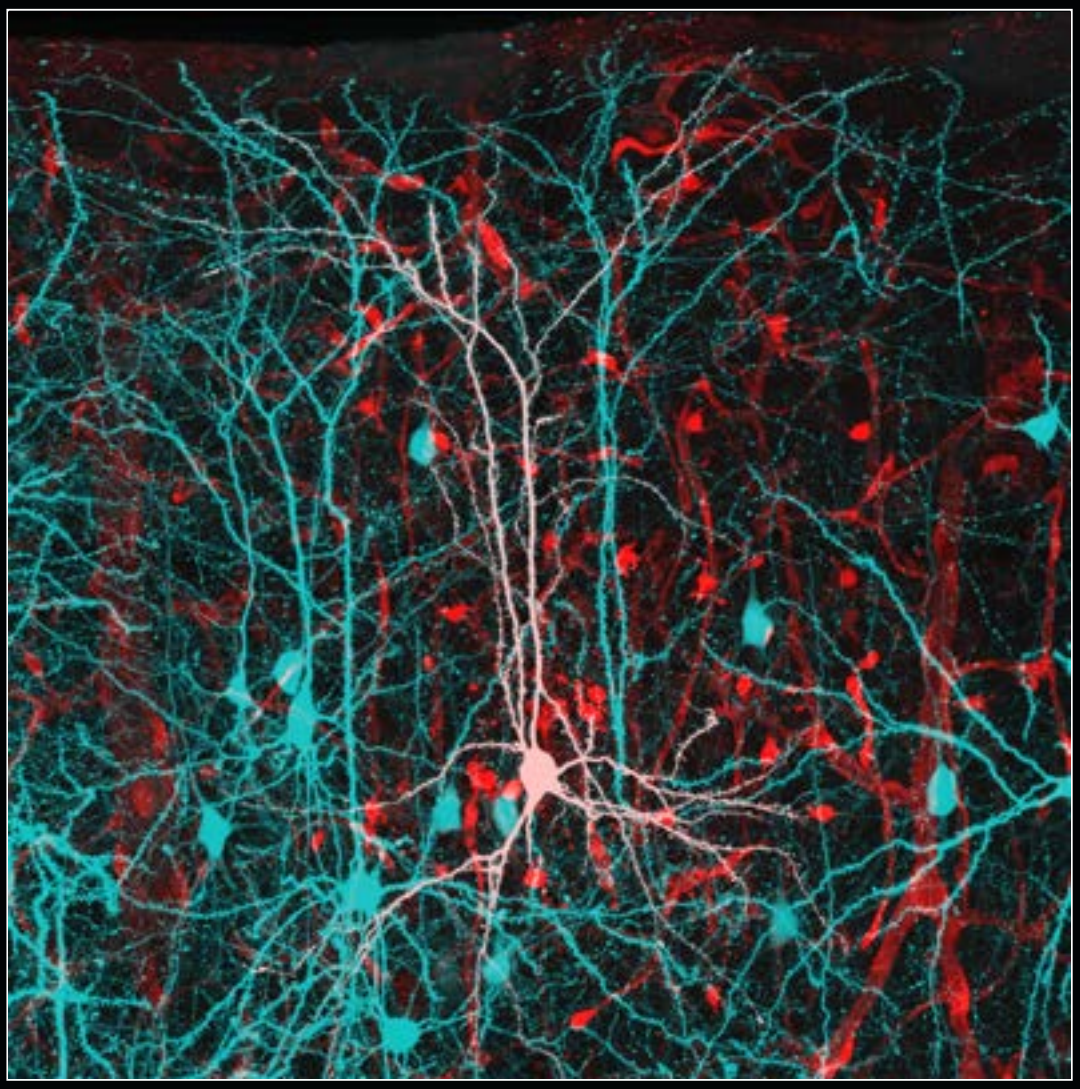
Société des Neurosciences

FAITS MARQUANTS 2022



Neurone pyramidal marqué en rouge et exprimant la GFP (cyan) dans la couche 2/3 du cortex de souris

Crédit photo : Barbara Yael Braz et Sandrine Humbert
(Grenoble Institut des Neurosciences, Inserm U1216, Université Grenoble Alpes)

FAITS MARQUANTS 2022

Pour élaborer ces "faits marquants 2022", 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 2023, 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

Table des matières

Des forces pro et anti-apicales à l'œuvre pour réguler le développement du cortex cérébral
Pro- and anti-apical forces at work to regulate the development of the cerebral cortex
Gerstmann et al., Science Advances **4**

Découverte du rôle inédit d'une région cérébrale dans les comportements maternels
Discovery of a novel role for an elusive brain region in maternal behaviors in mice
Topilko et al., Neuron **5**

Traiter des défauts transitoires précoces retarde les signes de la maladie de Huntington chez la souris
Early postnatal treatment improves pathology and behavior in Huntington disease adult mice
Braz et al., Science **6**

Les synapses pivot à dopamine dans le striatum : un nouveau point névralgique pour la neuromodulation par la dopamine ?
Dopamine Hub Synapses in the striatum: a new hot spot for dopamine transmission?
Paget-Blanc et al., Nature Communications **7**

La nanoscopie quantitative montre une organisation stéréotypée des récepteurs de la glycine dans les synapses inhibitrices de la moelle épinière
Quantitative nanoscopy reveals a stereotypic organization of GlyRs at inhibitory spinal cord synapses
Maynard et al., Elife **8**

Une nouvelle boîte à outils pour explorer la dynamique des récepteurs dans le cerveau
A new toolkit to explore the dynamics of receptors in the brain
Getz et al., Science Advances **9**

Comprendre les pleurs d'un bébé n'est pas inné!
Understanding a baby's cry is not innate!
Corvin et al., Current Biology **10**

Les vocalises ne correspondant pas au contexte social fourni par la vision sont moins bien perçues
Vocalizations that are emotionally incongruent with the social context defined by vision are less perceived
Froesel et al., Nature Communications **11**

Codage différentiel de la valeur aversive absolue et relative dans le cerveau de la mouche drosophile
Differential coding of absolute and relative aversive value in the Drosophila brain.
Villar et al., Current Biology **12**

Les assemblées de neurones cortico-striatales : Le tout est plus que la somme des parties
Cortical-striatal neural assemblies: The whole is more than the sum of its parts
Oberto, Boucly, Gao et al., Current Biology **13**

Formation de la mémoire sociale : plasticités en cascade dans l'hippocampe
Sequential inhibitory plasticities in hippocampal area CA2 and social memory formation
Loisy et al., Neuron **14**

Les stimulations du cervelet comme traitement des dyskinésies, ces mouvements anormaux involontaires, dans la maladie de Parkinson dans un modèle animal
Cerebellar stimulation prevents Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalizes activity in a motor network
Coutant et al., Nature Communications **15**

Ensemble, on va plus loin : La mise en commun d'informations dans un modèle du cortex visuel primaire explique la diversité fonctionnelle et structurelle à travers les espèces
Pooling strategies in V1 can account for the functional and structural diversity across species
Boutin et al., PLOS Computational Biology **16**

Rôle de la structure populationnelle dans les réseaux neuronaux
The role of population structure in neural computations
Dubreuil, Valente et al., Nature Neuroscience **17**

L'inhibition dans le cortex frontal détermine la temporalité des processus cognitifs
Local frontal inhibition determines the temporal properties of cognitive processes
Fontanier et al., Elife **18**

Mieux comprendre les liens entre nutrition et cerveau : Comment les sucres que nous consommons affectent le cerveau et nos émotions
How does sugar consumption affect our brain and emotional behaviors?
Martin et al., Molecular Psychiatry **19**

Participation de mécanismes épigénétiques au déficit mnésique associé à la maladie de Huntington
Epigenetic mechanisms contribute to memory deficit in Huntington's disease
Alcalá-Vida et al., Progress in Neurobiology **20**

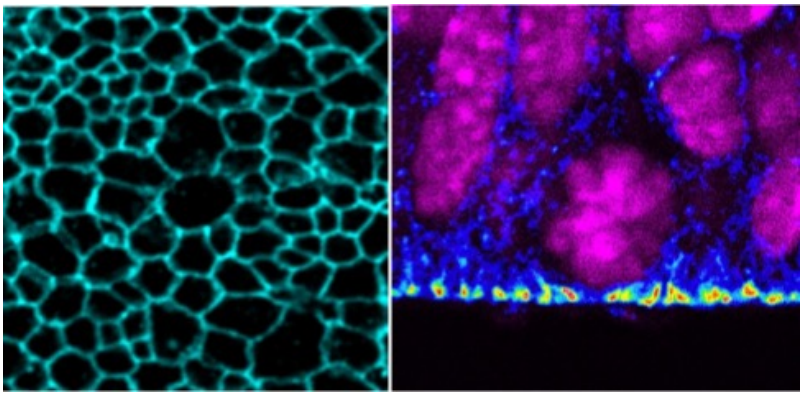
L'administration pulsatile de GnRH mobilise la réserve cognitive dans la Trisomie 21
Unlocking cognition with pulsatile GnRH in Down Syndrome
Manfredi-Lozano et al., Science **21**

Métabolisme et sensibilité à l'insuline : un nouveau rôle des astrocytes
Metabolism and insulin sensitivity: a new role for astrocytes
Chao et al., Cell Metabolism **22**

La minipuberté : une période critique pour le développement du cerveau
Identifying minipuberty as a critical period for brain development
Chachlaki et al., Science Translational Medicine **23**

Des forces pro et anti-apicales à l'œuvre pour réguler le développement du cortex cérébral

La génération des neurones corticaux met en jeu des évènements dynamiques organisés dans l'espace par l'axe apico-basal du tissu neuro-épithélial. Les progéniteurs adoptent une morphologie bipolaire, s'ancrant aux deux pôles apicaux et basaux du tissu via des prolongements. Au sein de la cellule, le noyau se déplace au rythme du cycle cellulaire, se localisant au pôle apical lors de la mitose et au pôle basal lors de la duplication des molécules d'ADN. Les premières divisions permettent de créer un stock initial suffisant de cellules progénitrices. Puis les divisions se modifient pour diversifier les destins des cellules nouvellement générées. Ces évolutions sont également marquées par des processus de détachement du pôle apical, qui permettent aux cellules filles, des cellules progénitrices plus spécialisées ou de jeunes neurones- de se localiser plus superficiellement dans l'épaisseur du tissu cortical en construction. Malgré leur rôle fondamental, les mécanismes qui contrôlent la dynamique des progéniteurs, leur mouvement, leur positionnement précis restent très peu connus. Notre étude rapporte que dans le cerveau en développement, les structures qui assurent la production du liquide céphalo-rachidien, les plexus choroïdes, produisent les molécules Sémaphorine3B et 3F. Ces signaux apicaux régulent les propriétés d'adhésion des progéniteurs et de positionnement de leurs noyaux via un mode d'action non canonique. Classiquement, ces Sémaphorines exercent leurs effets en se liant à un complexe protéique exprimé par la cellule réceptrice et constitué de deux sous-unités, les Neuropilines et les Plexines. Etonnamment ici, elles agissent sous la forme d'un pré-complexe formé avec les Neuropilines. Les analyses fonctionnelles combinant des approches *in vivo* et *ex vivo* montrent que des manipulations de ces signaux affectent la neurogenèse. Nous avons pu identifier deux types de complexes dont les propriétés fonctionnelles sont opposées, l'un promeut l'adhésion, l'attachement et le positionnement apical, l'autre agit de façon opposée. Notre étude lève le voile sur des mécanismes qui pourraient s'être complexifiés au cours de l'évolution, au regard de la diversification des morphologies et positions apico-basales des progéniteurs du cortex cérébral des primates.



Légende : A gauche, marquage de ZO1 aux jonctions serrées des pieds apicaux des progéniteurs corticaux sur des préparations d'hémisphères cérébraux embryonnaires imagés en face du pôle apical.
A droite, marquage des pieds apicaux (N-cadhérine, en fausses couleurs du bleu au rouge) et des noyaux des progéniteurs corticaux (en rose) montrant un noyau réalisant sa mitose au bord du ventricule.

Référence : A balance of noncanonical Semaphorin signaling from the cerebrospinal fluid regulates apical cell dynamics during corticogenesis. Gerstmann K, Kindbeiter K, Telley L, Bozon M, Reynaud F, Théoulle E, Charoy C, Jabaudon D, Moret F, Castellani V. Sci Adv. 2022 Nov 16;8(46):eabo4552.

Pro- and anti-apical forces at work to regulate the development of the cerebral cortex

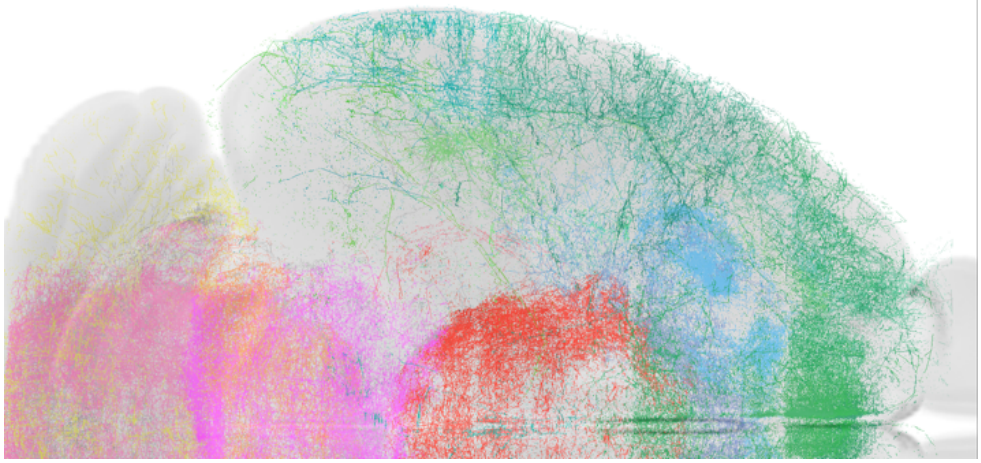
The generation of cortical neurons involves dynamic events that are spatially organized by the apical-basal axis of the neuroepithelial tissue. The progenitors adopt a bipolar morphology, with anchors at the two apical and basal poles. Progenitor nuclei move at the rate of the cell cycle, undergoing mitosis at the apical pole and duplication of DNA molecules at the basal pole. The first divisions set a sufficient initial stock of progenitor cells. Then the divisions change to diversify the fates of the newly generated cells. These evolutions are also marked by processes of detachment of the apical pole, which allow daughter cells, more specialized progenitor cells or young neurons, to locate more superficially in the thickness of the cortical tissue. Despite their fundamental role, the mechanisms that control the dynamics of progenitors, their movement, their precise positioning remain very little known. Our study reports that in the developing brain, the structures that ensure the production of cerebrospinal fluid, the choroid plexi, produce the molecules Semaphorin 3B and 3F. These apical signals regulate the adhesion properties of progenitors and nuclei positions via a non-canonical mode of action. Classically, these Semaphorins exert their effects by binding to a protein complex expressed by the recipient cell and consisting of two subunits, the Neuropilins and the Plexins. Surprisingly here, they are delivered to the progenitors as a pre-complex formed with Neuropilins. Functional analyzes combining in vivo and ex vivo approaches show that manipulations of these signals affect neurogenesis. We were able to identify two types of complexes whose functional properties are opposite, one promotes adhesion, attachment and apical positioning, the other acts in the opposite way. Our study highlights mechanisms that could have become more complex during evolution, with regard to the diversification of morphologies and apico-basal positions of the progenitors of the cerebral cortex of primates.

Découverte du rôle inédit d'une région cérébrale dans les comportements maternels

Chez les espèces parentales, l'arrivée prochaine de nouveaux nés induit souvent un comportement de nidification. La construction du nid chez les oiseaux est peut-être le premier exemple qui nous vient en tête, mais ce comportement est aussi présent chez la plupart des mammifères, être humain compris, lors de la réorganisation de son habitat pour accueillir un futur enfant. La gestation modifie donc le fonctionnement des circuits cérébraux et les comportements de la vie de tous les jours, mais par quels mécanismes ? Les hormones sécrétées pendant la grossesse jouent-elle un rôle dans cette forme de plasticité cérébrale particulière ?

Grâce une technique permettant de cartographier de l'activité du cerveau, ils ont identifié une région inattendue au centre du cerveau, le noyau d'Edinger Westphal, comme étant impliquée dans ce comportement particulier de nidification. L'équipe y a découvert une autre population de neurones, dont l'activité est modifiée par la progestérone. La modification de l'activation de ces cellules particulières change la balance des comportements de la souris entre le temps accordé au sommeil et à la construction du nid. Grâce à ces neurones, les souris gestantes passent plus de temps à construire leur nid, ce qui empiète sur leur temps de sommeil.

Plus précisément, les chercheurs ont montré que ces neurones sont de purs modulateurs, c'est-à-dire que leur rôle est d'agir sur l'activité d'autres régions du cerveau, qui elles, interviendraient sur les comportements de l'animal. L'équipe souhaite également étudier comment ces neurones s'intègrent dans les autres régions centrales modulatrices du cerveau, notamment celles permettant l'exécution de comportements motivés et qui sont très sensibles aux maladies neurodégénératives et psychiatriques.



Légende : Projections de l'Edinger Westphal vues en 3D dans le cerveau de la souris, en face ventrale.

Référence : **Edinger-Westphal peptidergic neurons enable maternal preparatory nesting.** Topilko T, Diaz SL, Pacheco CM, Verny F, Rousseau CV, Kirst C, Deleuze C, Gaspar P, Renier N. Neuron. 2022 Apr 20;110(8):1385-1399.e8.

Discovery of a novel role for an elusive brain region in maternal behaviors in mice

In parental species, the upcoming arrival of newborns often induces nesting behavior. Nest building in birds is perhaps the first example that comes to mind, but this behavior is also present in most mammals, including humans, when reorganizing their habitat to accommodate a future child. Gestation therefore modifies the functioning of brain circuits and everyday behaviors, but by what mechanisms? Do the hormones secreted during pregnancy play a role in this particular form of brain plasticity?

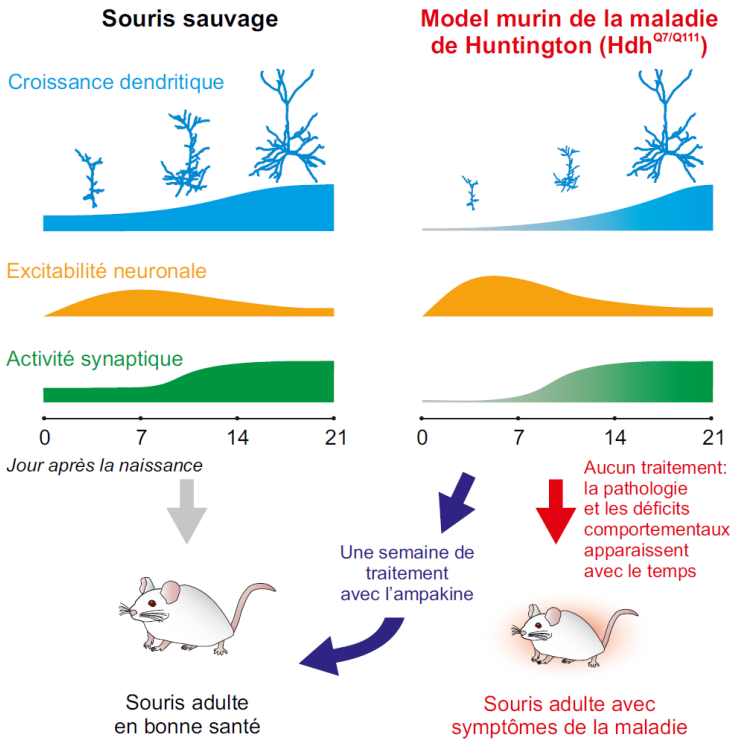
Using a technique that maps brain activity, they identified an unexpected region in the center of the brain, the Edinger Westphal nucleus, as being involved in this particular nesting behavior. The team discovered another population of neurons there, whose activity is altered by progesterone. Altering the activation of these particular cells changes the balance of the mouse's behaviors between sleep and nesting. As a result of these neurons, pregnant mice spend more time building their nests, which impinges on their sleep time.

More precisely, the researchers showed that these neurons are pure modulators, i.e. their role is to act on the activity of other regions of the brain, which would intervene on the animal's behaviors. The team would also like to study how these neurons integrate into other central modulatory regions of the brain, notably those that allow the execution of motivated behaviors and that are very sensitive to neurodegenerative and psychiatric diseases.

Traiter des défauts transitoires précoces retarde les signes de la maladie de Huntington chez la souris

La maladie de Huntington (MH) est due à la mutation du gène huntingtine, un gène qui s'exprime dès les premiers stades du développement embryonnaire bien que la pathologie se manifeste généralement à l'âge adulte des décennies plus tard. Nos travaux récents décrivent des anomalies transitoires du développement du cerveau dont la correction par une approche pharmaceutique empêche la pathologie à l'âge adulte.

La MH est une maladie neurologique accompagnée de symptômes psychiatriques, cognitifs et moteurs. Bien que dans la plupart des cas la maladie se manifeste à l'âge adulte, la huntingtine mutante (mHTT) altère la division des cellules progénitrices corticales, la migration neuronale et la croissance axonale des projections cortico-corticales, tous ces processus étant connus pour dépendre de l'activité des neurones. Des études sur des modèles animaux suggèrent que ce type de défauts précoces pourraient avoir un rapport avec la pathologie qui apparait à l'âge adulte : l'expression de la mHTT ou la déplétion de la HTT chez la souris uniquement pendant le développement est suffisante pour produire certains traits caractéristiques de la MH. Cela suggère qu'il existe une fenêtre de développement dans laquelle la perturbation de la physiologie cérébrale normale pourrait conduire à la pathologie de la MH. Dans ce travail, nous avons montré que la physiologie des circuits neuronaux est altérée chez les souriceaux MH. Au cours de la première semaine postnatale, les souris MH ont moins d'activité synaptique excitatrice dans les couches 2/3 du cortex que les souris de type sauvage, expriment moins de GluA1 (une sous-unité du récepteur AMPA) et présentent des déficits sensorimoteurs. Le circuit se normalise de lui-même au cours de la deuxième semaine postnatale, mais les souris adultes développent néanmoins les signes comportementaux et pathologiques de la MH. Si on interfère avec les déficits transitoires par stimulation pharmacologique de la transmission glutamatergique au cours de la première semaine postnatale, les comportement moteurs et cognitifs et la morphologie dendritique sont semblables chez les souris adultes MH traitées et les contrôles. Notre étude établit donc un lien entre le développement anormal du cerveau et la MH à l'âge adulte et montre qu'il existe une fenêtre critique précoce du développement postnatal qui pourrait représenter un intérêt pour envisager de futures thérapies.



Légende : Les souris modèles de la MH (Hdh$^{Q7/Q111}$) présentent des défauts postnataux de croissance dendritique et d'activité neuronale et développent les symptômes de la MH à l'âge adulte. Lorsqu'elles sont traitées avec l'ampakine, qui augmente l'activité excitatrice, les souris MH ne développent pas de symptômes à l'âge adulte et sont similaires aux souris sauvages.

Référence : Treating early postnatal circuit defect delays Huntington disease onset and pathology in mice. Braz BY, Wennagel D, Ratié L, De Souza DAR, Deloulme JC, Barbier EB, Buisson A, Lanté F, Humbert S. Science, 2022 377:eabq5011.

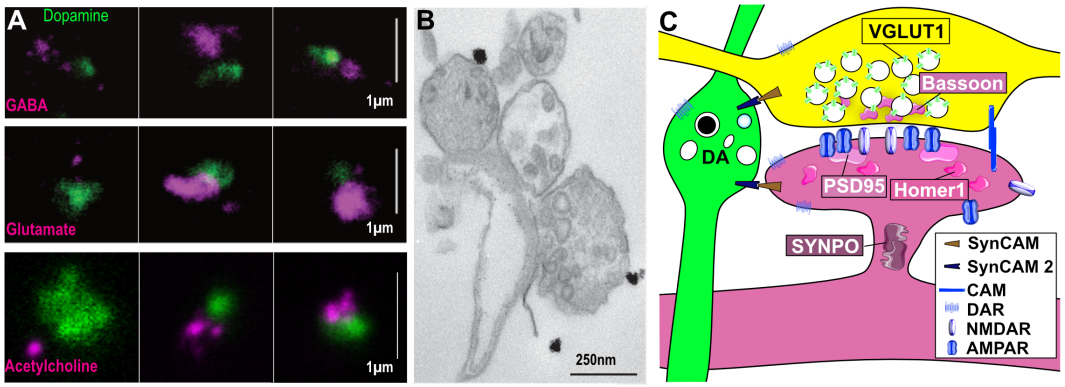
Early postnatal treatment improves pathology and behavior in Huntington disease adult mice

Huntingtin (HTT), a scaffolding protein essential for intracellular transport, is mutated in Huntington's disease (HD), a neurological condition with psychiatric, cognitive and motor symptoms. Although in most cases HD has an adult onset, mutant HTT (mHTT) alters cortical progenitor cell division, neural migration and axonal growth of callosal projections, all processes known to be activity dependent. Animal model studies suggest that early defects like these may have something to do with later pathology: expressing mHTT or depleting HTT in mice solely during development is sufficient to produce some hallmark features of HD. This suggests that there is a developmental window in which the disruption of normal brain physiology could eventually lead to HD pathology. We showed here that neural circuit physiology is already altered in newborn HD mice. During the first postnatal week, HD mice have less cortical layer 2/3 excitatory synaptic activity than wild-type mice, express less GluA1 (an AMPA receptor subunit), and show sensorimotor deficits. The circuit self-normalizes in the second postnatal week, but the mice nonetheless develop HD. Pharmacologically enhancing glutamatergic transmission during the neonatal period, however, rescues these deficits, which in turn preserves motor behavior, cognition, and dendritic morphology in the adult mice. Our study establishes a connection between abnormal brain development and adult HD and shows that there is an early critical window of postnatal development that merits attention for future therapies.

Les synapses pivot à dopamine dans le striatum : un nouveau point névralgique pour la neuromodulation par la dopamine ?

Comment s'organise la conversation entre les neurones dans le cerveau ? Au travers de 2 articles récents nous décrivons une partie de cette organisation aux synapses entre les neurones à dopamine et leurs neurones cibles dans les circuits moteurs et de récompense. Les synapses, points de contact entre les neurones, sont fondamentales pour le bon fonctionnement du cerveau. On peut distinguer par leurs mécanismes d'action deux grands types de neurones. D'un côté les neurones effecteurs qui assurent une transmission rapide et locale de l'information soit excitatrice soit inhibitrice. De l'autre, les neurones modulateurs, peu nombreux, qui affectent de grandes régions du cerveau sur de plus longues durées en agissant sur les neurones effecteurs. Les neurones modulateurs utilisant la dopamine sont très importants pour la régulation du contrôle moteur, de la motivation et de la perception d'une récompense.

Dans nos études, nous avons établi la première purification sélective des synapses dopaminergiques du striatum qui nous a permis d'identifier 2650 protéines, dont 57 spécifiquement enrichies. En revanche, peu d'ARN messagers (codant les protéines) sont sélectivement détectés aux pré-synapses, suggérant que la traduction locale des protéines n'est pas un mécanisme majeur au sein des axones des neurones dopaminergiques (Hobson et al., Cell reports 2022). Nous avons également identifié une nouvelle structure où les synapses dopaminergiques interagissent physiquement avec d'autres synapses classiques et affectent la composition de ces dernières. Ces "Synapses Pivot à Dopamine" pourraient constituer un support important de la neuromodulation par la dopamine sur les circuits neuronaux du striatum, alimentant le débat entre modèles volumiques et synaptiques de la transmission modulatrice. Dans ce nouveau cadre conceptuel, les recherches futures permettront de comprendre en détail les mécanismes cellulaires par lesquels la dopamine module les mouvements volontaires ou l'apprentissage basé sur la prédiction de la récompense. Ceci est d'autant plus crucial que de nombreuses pathologies telles que la maladie de Parkinson, l'addiction et la schizophrénie semblent directement liées à une dysfonction dopaminergique.



Légende : Synapses Pivot à dopamine isolées par tri activé par fluorescence. **(A)** terminaisons synaptiques dopaminergiques isolées (vert) liées à des terminaisons positives pour le GABA (haut, magenta), le glutamate (milieu, magenta) ou l'acétylcholine (bas, magenta). Barre d'échelle 1µm. **(B)** Exemple de synaptosome pivot à dopamine visualisé par microscopie électronique. **(C)** Modèle de synapse cortico-striatale engagée dans une synapse pivot à dopamine. DA : Dopamine ; SynCAM : Molécule d'Adhésion Cellulaire synaptique (famille de 4 isoformes) DAR: Récepteurs de la Dopamine ; CAM : Molécule d'Adhésion Cellulaire : NMDAR : récepteur au glutamate de type NMDA ; AMPAR : récepteur au glutamate de type AMPA ; VGLUT1 : transporteur vésiculaire de glutamate de type 1 ; Bassoon : protéine de la zone active de libération du neurotransmetteur ; PSD95 et Homer 1 : protéines d'échafaudage post-synaptique ; SYNPO : synaptopodin, marqueur du complexe membranaire « spine apparatus ».

Référence : **A synaptomic analysis reveals dopamine hub synapses in the mouse striatum.** Paget-Blanc V, Pfeffer ME, Pronot M, Lapios P, Angelo MF, Walle R, Cordelières FP, Levet F, Claverol S, Lacomme S, Petrel M, Martin C, Pitard V, De Smedt Peyrusse V, Biederer T, Perrais D, Trifilieff P, Herzog E. Nat Commun. 2022 Jun 3;13(1):3102.

Dopamine Hub Synapses in the striatum: a new hot spot for dopamine transmission?

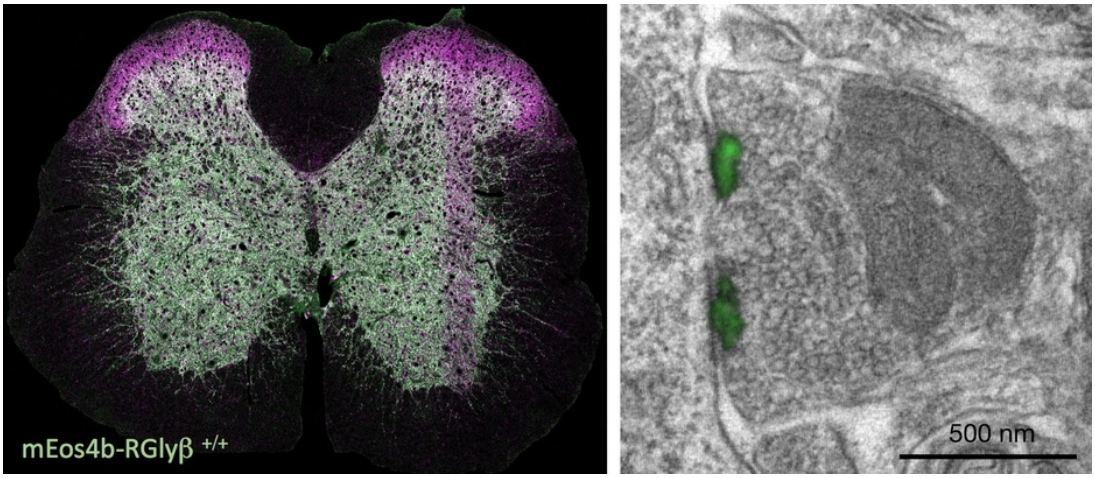
How is the conversation between neurons organized in the brain? Through 2 recent articles, we describe part of this organization between the dopamine and surrounding neurons at synapses. Synapses are points of contact between neurons, essential for the proper functioning of the brain. Neurons can be classified by their action mechanisms into two main types. On one side, the effector neurons ensure rapid and local transmission of information, either excitatory or inhibitory. On the other side, the modulatory neurons, few in number, affect large brain regions over more extended periods by acting on effector neurons. Modulatory neurons using dopamine are essential for tuning motor control, motivation, and reward perception.

In our studies, we established the first selective purification of dopaminergic synapses in the striatum that allowed us to identify 2650 proteins, with 57 specifically enriched. In contrast, few messenger RNAs (encoding proteins) are selectively detected, suggesting that the local translation of proteins is not an essential mechanism at the axons of dopaminergic neurons. In addition, we have identified a new structure where dopaminergic synapses physically interact with other classical synapses and affect the latter's composition. These "Dopamine Hub Synapses" may mediate dopamine neuromodulation on striatal neuronal circuits, fueling the debate between volume and synaptic models of modulatory transmission. Within this new conceptual framework, future research will provide a detailed understanding of the cellular mechanisms by which dopamine modulates voluntary movements or reward-prediction-based learning. This is crucial as many pathologies, such as Parkinson's disease, addiction, and schizophrenia, are linked to dopamine dysfunction.

La nanoscopie quantitative montre une organisation stéréotypée des récepteurs de la glycine dans les synapses inhibitrices de la moelle épinière

Des informations quantitatives précises sur l'organisation moléculaire des synapses sont essentielles pour comprendre la spécificité fonctionnelle et les processus de signalisation synaptiques. Les récepteurs de la glycine (RGly) sont les principaux récepteurs inhibiteurs rapides transmettant des signaux moteurs et sensoriels dans la moelle épinière et le tronc cérébral. Cependant, la distribution des RGly à l'échelle nanométrique qui sous-tend les différentes spécificités du réseau n'a pas été définie. Dans une étude parue dans eLife, Christian Specht (DHNS, Inserm/UPSaclay, Le Kremlin-Bicêtre) et ses collaborateurs de l'ENS Paris ont eu pour objectif de déterminer l'organisation des synapses glycinergiques dans les tissus natifs de la moelle épinière en combinant la microscopie de fluorescence super-résolutive à molécules uniques avec la microscopie électronique (SR-CLEM).

En utilisant une souris knock-in exprimant une sous-unité beta du RGly taguée avec la protéine photoconvertible mEos4b, les résultats montrent que les récepteurs présentent des densités absolues constantes d'environ 2000 complexes/µm² aux synapses à travers la moelle épinière, même si les synapses de la corne ventrale ont un nombre de copies plus élevé, des domaines postsynaptiques plus grands et des morphologies plus convolutées que les synapses de la corne dorsale. Cette densité stéréotypée est maintenue au niveau des synapses glycinergiques dans le modèle murin oscillateur de l'hyperekplexie, malgré une diminution de la taille des synapses, ce qui indique que l'organisation moléculaire des RGly est préservée dans cette maladie neuromotrice. Par conséquent, la morphologie et la taille des spécialisations postsynaptiques inhibitrices, plutôt que des différences d'arrangement des RGly, déterminent la force postsynaptique de la neurotransmission glycinergique dans les réseaux moteurs et sensoriels de la moelle épinière.



Légende : À gauche : microscopie confocale classique d'une tranche de moelle épinière de la souris KI exprimant des RGly endogènes taggés avec mEos4b (en vert) et la protéine d'échafaudage géphyrine marquée avec mRFP (magenta). A droite : Image SR-CLEM montrant la distribution nanométrique des mEos4b-RGlybeta (en vert, utilisée pour le comptage moléculaire), et la microscopie électronique (en niveaux de gris, utilisée pour la caractérisation ultrastructurale).

Référence : Identification of a stereotypic molecular arrangement of endogenous glycine receptors at spinal cord synapses. Maynard SA, Rostaing P, Schaefer N, Gemin O, Candat A, Dumoulin A, Villmann C, Triller A, Specht CG. Elife. 2021. Dec 8;10:e74441.

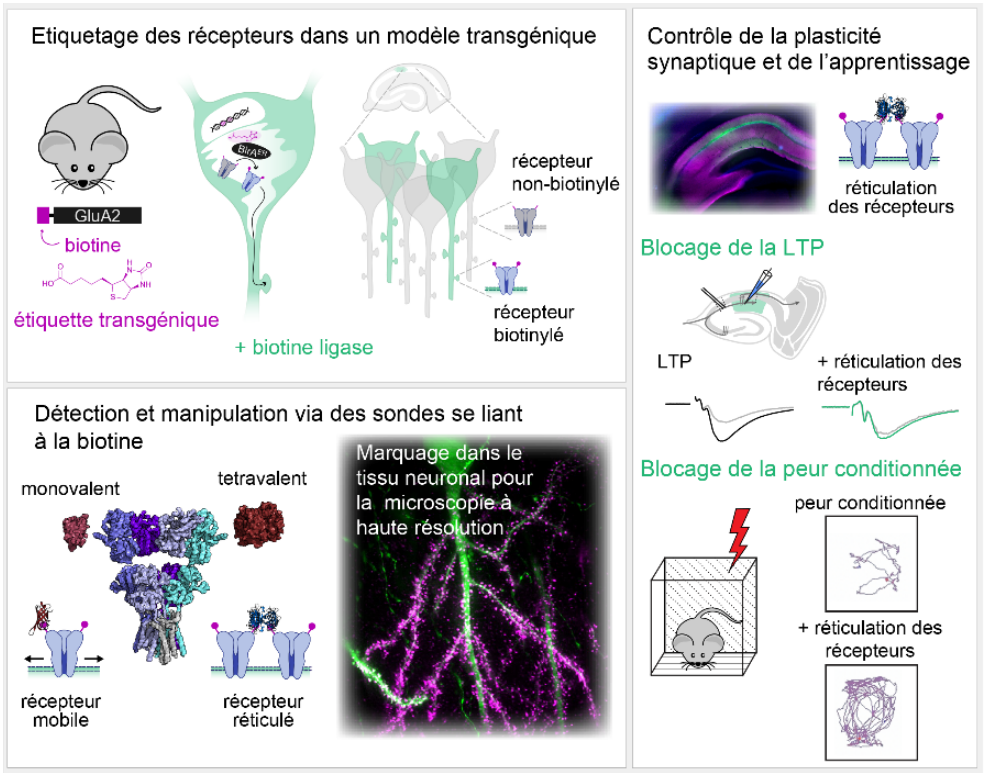
Quantitative nanoscopy reveals a stereotypic organization of GlyRs at inhibitory spinal cord synapses

Precise quantitative information about the molecular organisation of synapses is essential for understanding functional specificity and synaptic signalling processes. Glycine receptors (GlyRs) are the main inhibitory receptors transmitting motor and sensory signals in the spinal cord and brainstem. However, their distribution at the nanoscale that underlies the different network specificities has not been defined. In a study published in eLife, Christian Specht (DHNS, Inserm/UPSaclay, Le Kremlin-Bicêtre) and his collaborators from the ENS Paris aimed to determine the organisation of glycinergic synapses in native spinal cord tissue by combining single-molecule super-resolving fluorescence microscopy with electron microscopy (SR-CLEM). Using a knock-in mouse expressing GlyR beta subunits tagged with the photoconvertible protein mEos4b, their results revealed that the receptors are clustered at a density of 2000 complexes/µm² at synapses across the spinal cord, even though ventral horn synapses have higher copy numbers, larger postsynaptic domains and more convoluted morphologies than dorsal horn synapses. This stereotypic packing density is maintained at glycinergic synapses in the mouse oscillator model of hyperekplexia, despite a decrease in synapse size, indicating that the molecular organisation of GlyRs is preserved in this neuromotor disease. This demonstrates that the morphology and size of the inhibitory postsynaptic specialisation rather than differences in GlyR arrangement determine the postsynaptic strength of glycinergic neurotransmission in motor and sensory networks of the spinal cord.

Une nouvelle boîte à outils pour explorer la dynamique des récepteurs dans le cerveau

Les progrès sur la compréhension du fonctionnement du cerveau sont intrinsèquement liés aux progrès des méthodes d'investigation. La dynamique des récepteurs de neurotransmetteurs joue un rôle déterminant dans le fonctionnement des synapses et nécessite de nouvelles approches pour être étudiée au niveau de tissus cérébraux intacts. Dans le travail publié dans Science Advances, nous avons développé un nouveau modèle de souris génétiquement modifiée et une panoplie d'outils moléculaire et un instrument d'imagerie qui nous permettent maintenant de dépasser cette limite et de mesurer et manipuler la mobilité des récepteurs dans le tissu cérébral intact, jusqu'à in vivo.

En utilisant le modèle des récepteurs AMPA du glutamate, qui sont sous-jacents à la transmission excitatrice dans le cerveau, nous avons utilisé une technique d'étiquetage de la sous-unité GluA2 de ces récepteurs avec une séquence peptidique qui permet l'ajout un résidu biotine en présence de l'enzyme biotine ligase. Dans le modèle de souris que nous avons développé, toutes les sous-unités GluA2 sont étiquetées, mais sont uniquement biotinylées dans les neurones dans lesquels nous exprimons la biotine ligase. La puissance de cette méthode permet de réaliser un marquage spécifique des récepteurs dans des populations de neurones déterminées. Ce marquage spécifique nous donne d'une part accès à l'utilisation de techniques d'imagerie à haute résolution dans les tissus, et d'autre part nous permet de contrôler la mobilité des récepteurs à l'aide de ligands multivalents de la biotine. Nous présentons de ce point de vue le développement d'une nette amélioration de la technologie d'imagerie par feuille de lumière, qui permet de mesurer la mobilité des récepteurs endogènes dans des tranches de cerveau. Nous appliquons cet ensemble de technologies pour établir que les récepteurs de types AMPA endogènes sont bien mobiles dans le tissu cérébral, ainsi que nous l'avions prédit à partir de nos travaux sur cellules en culture, et que cette mobilité est indispensable pour la potentialisation à long terme et certaines formes de mémoire conditionnelle. Ce nouveau modèle expérimental et cette boite à outil va nous permettre d'une part d'explorer les propriétés et le rôle de la mobilité des récepteurs AMPA et pourra d'autre part être appliquée à tout un ensemble d'autres protéines membranaires tels que d'autres types de récepteurs, canaux ioniques ou des protéines d'adhésion.



Légende : Un modèle de souris transgénique permet la biotinylation enzymatique spécifique des sous-unités endogènes des récepteurs du glutamate. Leur mobilité à la membrane plasmique peut être mesurée ou contrôlée dans le tissu cérébral à l'aide de protéines fluorescentes de liaison à la biotine. La réticulation de ces protéines permet un contrôle spécifique de la plasticité synaptique et du comportement des animaux.

Réference : **High-resolution imaging and manipulation of endogenous AMPA receptor surface mobility during synaptic plasticity and learning.** Getz AM, Ducros M, Breillat C, Lampin-Saint-Amaux A, Daburon S, François U, Nowacka A, Fernández-Monreal M, Hosy E, Lanore F, Zieger HL, Sainlos M, Humeau Y, Choquet D. Sci Adv. 2022 Jul 29;8(30):eabm5298.

A new toolkit to explore the dynamics of receptors in the brain

Advances in understanding how the brain works are intrinsically linked to advances in experimental methods. Neurotransmitter receptor dynamics play a key role in tuning synapse function and require new approaches to be studied at the level of intact brain tissue. In Science Advances, we report the development of a complete toolkit, from a new animal model and imaging instrumentation to molecular techniques for labeling and controlling the dynamics of receptors that allow fluorescent labeling and manipulation of the movement of endogenous glutamate receptors in the brain.

Comprendre les pleurs d'un bébé n'est pas inné!

Quel parent ne s'est pas demandé ce que disent les pleurs de son bébé ? Alors que l'on fait habituellement confiance à un soi-disant « instinct parental » pour comprendre bébé, cette nouvelle étude démontre que s'être déjà occupé de bébés est pourtant indispensable pour interpréter correctement leurs pleurs. Ce résultat témoigne combien l'expérience façonne notre capacité à décoder les informations véhiculées par les signaux de communication des bébés, et de l'importance de s'entraîner pour parvenir à les comprendre. Ce travail, qui vient d'être publiée dans *Current Biology*, a été menée par des scientifiques de l'Université de Saint-Etienne et de l'Institut universitaire de France, dans le cadre d'un programme de recherche visant à déterminer comment les informations sont encodées dans les pleurs des bébés et comment les adultes les extraient.

Les scientifiques ont recruté des personnes ayant une expérience variable des bébés, depuis des personnes sans aucune expérience jusqu'à des parents de jeunes bébés. Ils ont également inclus des personnes ayant une expérience occasionnelle du baby-sitting et des non-parents ayant une expérience professionnelle de soins aux bébés. Ils ont ensuite organisé pour tous les participants et participantes une courte phase d'entraînement au cours de laquelle les gens entendaient huit pleurs d'inconfort d'un bébé donné. Ensuite, leur capacité à décoder les pleurs de ce même bébé et ceux d'un bébé inconnu comme étant des pleurs d'inconfort ou de douleur a été mise à l'épreuve.

Les résultats ont été sans appel : les personnes ayant peu ou pas d'expérience ont classé les pleurs au hasard, sans pouvoir identifier avec certitude lesquels signifiaient la douleur. Ceux qui avaient un peu d'expérience des bébés ont fait légèrement mieux. Les parents de grands enfants et les professionnels des bébés ont su identifier les pleurs d'inconfort et de douleur du bébé avec lequel ils avaient été entrainé. Les grands gagnants ont été les parents de jeunes bébés : ils ont été capables d'identifier les pleurs des bébés connus comme inconnus ! L'étape suivante : des études de neuro-imagerie afin d'explorer la manière dont l'expérience et la parentalité influencent l'activité cérébrale lorsque les bébés pleurent.



Référence : Adults learn to identify pain in babies' cries. Corvin S, Fauchon C, Peyron R, Reby D, Mathevon N. Curr Biol. 2022 Aug 8;32(15):R824-R825.

Understanding a baby's cry is not innate!

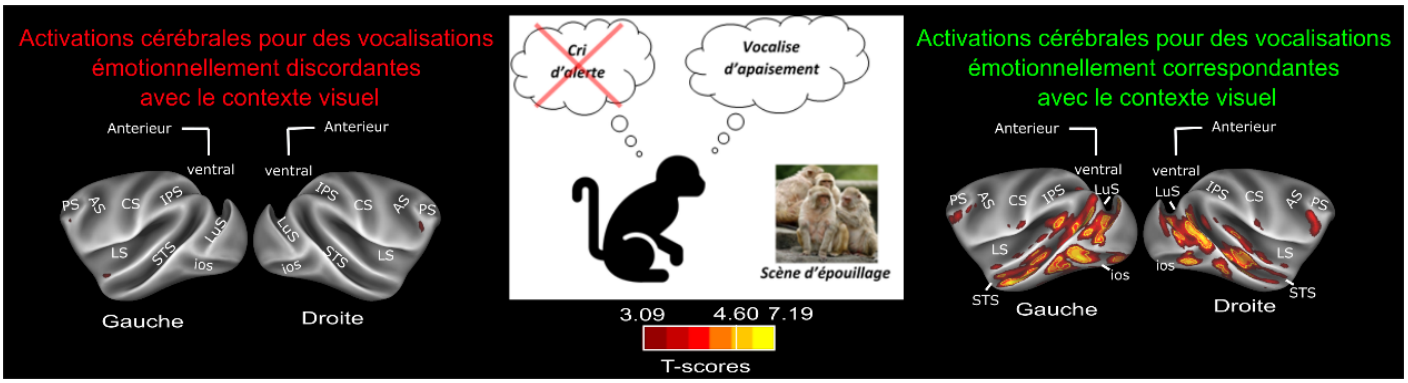
Every parent has wondered what their baby's cries mean. While we usually rely on a so-called "parenting instinct" to understand our babies, this new study shows that having cared for babies in the past is essential to correctly interpreting their cries. This result shows how much experience shapes our ability to decode the information conveyed by babies' communication signals, and how important it is to train to understand them. The work, just published in *Current Biology*, was conducted by scientists from the University of Saint-Etienne and the Institut Universitaire de France, as part of a research program to determine how information is encoded in babies' cries and how adults extract it.

The scientists recruited people with varying experience with babies, from people with no experience at all to parents of young babies. They also included people with casual babysitting experience and non-parents with professional baby-care experience. They then conducted a short training phase for all participants in which people heard eight discomfort cries from a given baby. Then, their ability to decode that same baby's cries and those of an unknown baby as cries of discomfort or pain was tested.

The results were clear: those with little or no experience classified the cries randomly, without being able to identify with certainty which ones meant pain. Those with some experience with babies did slightly better. Parents of older children and baby professionals were able to identify the cries of discomfort and pain in the baby they had trained with. The big winners were the parents of young babies: they were able to identify the cries of both known and unknown babies! The next step: neuroimaging studies to explore how experience and parenthood influence brain activity when babies cry.

Les vocalises ne correspondant pas au contexte social fourni par la vision sont moins bien perçues

Les interactions sociales reposent sur l'interprétation des indices sensoriels, émotionnels et sémantiques provenant des autres individus mais aussi de notre compréhension du contexte sur la base de notre expérience passée. Bien que les bases neurales de l'interprétation des visages et des voix aient été identifiées chez l'homme et le primate non humain, l'effet que pourrait avoir un contexte mis en place par des stimulations visuelles sur la perception auditive n'avait jamais été exploré jusqu'ici. Dans cette étude, nous avons cherché à identifier si la perception d'une voix contenant une certaine émotion sera la même selon si cette voix correspond ou est en décalage avec le contexte que l'on perçoit visuellement. Pour répondre à cette question, nous avons présenté à des macaques rhésus des visages d'autres macaques présentant une émotion (grimace agressive, peur, mimique d'apaisement) ou des scènes de vie à caractère émotionnel (épouillage, fuite, conflit) afin d'établir un contexte social. Nous leur avons ensuite fait entendre une voix correspondant émotionnellement ou non au contexte ainsi mis en place. Par exemple, nous avons présenté des visages aux expressions affiliatives (lipsmacks) associés soit à des cris d'alerte – signal incongruent – soit à des vocalises d'apaisement (coos) – signal congruent. À l'aide d'imagerie par résonance magnétique du cerveau, nous montrons, pour la première fois, que les macaques peuvent interpréter et établir des associations entre signaux sociaux complexes. Plus précisément, l'activité cérébrale dans les régions cérébrales responsables du codage de l'information sociale visuelle et/ou auditive augmente lorsque les vocalisations correspondent émotionnellement au contexte social visuel (e.g. cris d'alerte avec scènes de fuite), mais est grandement inhibée lorsque les vocalisations ne correspondent pas au contexte social visuel (cri d'alerte avec scène d'épouillage). Ainsi donc, nous montrons que le cerveau inhibe le traitement des vocalisations lorsqu'elles ne correspondent pas au contexte social, démontrant que les macaques associent les indices sociaux sur la base de leur contenu émotionnel de la même façon que les humains.



Référence : **Socially meaningful visual context either enhances or inhibits vocalisation processing in the macaque brain.** Froesel M, Gacoin M, Clavagnier S, Hauser M, Goudard Q, Ben Hamed S. Nat Commun. 2022 Aug 19;13(1):4886.

Vocalizations that are emotionally incongruent with the social context defined by vision are less perceived

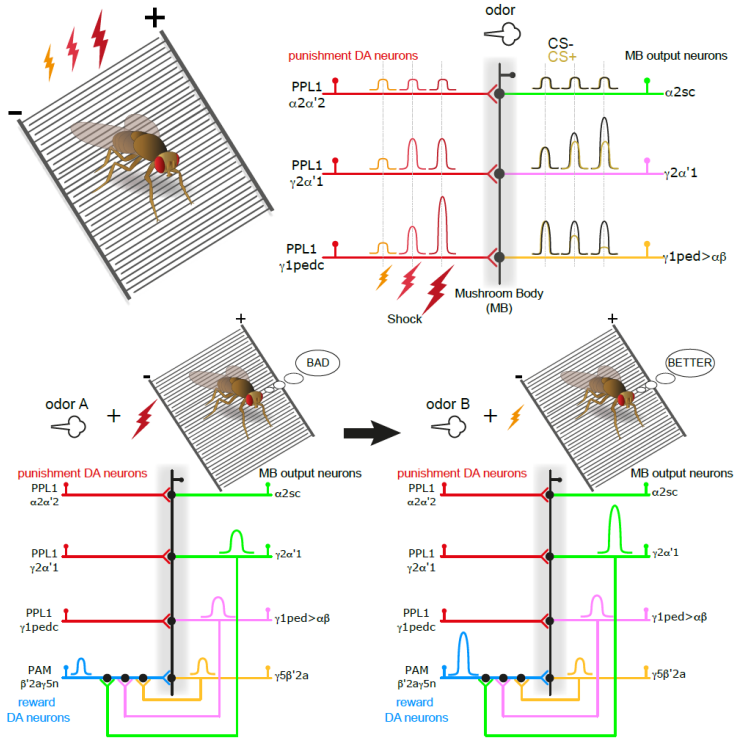
Social interactions rely on the interpretation of sensory, emotional and semantic cues from other individuals as well as our understanding of context, based on past experience. Although the neural bases of face and vocalisation processing have been identified in humans and non-human primates, how a context set by visual stimuli can impact auditory perception has never been explored before. In this study, we sought to identify whether the perception of a voice containing a certain emotion will be the same depending on whether it matches or not with the visual context. To answer this question, we presented rhesus macaques with expressive macaque faces (aggressive grimace, fear, peace-making face) or complex social scenes (grooming, escape, conflict) to in order to establish a social context. We then displayed a voice that matched or not with this visual context. For example, we presented faces with affiliative expressions (lipsmacks) associated with either screams - incongruent - or affiliative vocalizations (coos) - congruent. Using cerebral magnetic resonance imaging, we show, for the first time, that macaques can interpret complex social cues and associate them based on their matching with the visual context. Specifically, brain activity in the superior temporal and lateral sulci increases when vocalisations matching emotionally with the faces or scenes (e.g. screams with escape scenes), but is inhibited when vocalisations mismatch with the emotions held by the visual context (e.g. alert calls displayed during a grooming scene). Thus, we show that the processing of vocalizations is inhibited when they mismatch with the visual social context, and that macaques associate social cues based on their emotional content in the same way as humans do.

Codage différentiel de la valeur aversive absolue et relative dans le cerveau de la mouche drosophile

Une nouvelle étude de l'équipe d'Emmanuel Perisse à l'IGF révèle de nouveaux mécanismes de codage de la valeur dans le cerveau de la mouche. Les décisions basées sur la valeur exigent que les animaux fassent des choix entre plusieurs options sur la base d'une prédiction de valeur apprise d'expériences antérieures. L'apprentissage associatif permet d'attribuer à l'expérience des valeurs absolues (bonnes ou mauvaises) qui peuvent être utilisées pour guider les comportements futurs d'approche ou d'évitement. Au cours de l'apprentissage, les animaux peuvent également comparer la valeur de leur expérience actuelle à celle de leurs connaissances antérieures et attribuer une valeur relative (meilleure ou pire) entre ces expériences afin de promouvoir des choix économiques plus précis. Bien que de nombreuses recherches aient étudié les mécanismes de codage de la valeur relative entre options appétitives, il existe peu de connaissances sur la façon dont la valeur relative aversive est calculée pendant l'apprentissage pour guider les décisions appropriées basées sur la valeur.

Pour répondre à cette question, l'équipe d'Emmanuel Perisse à l'IGF, en collaboration avec l'Université d'Oxford (Royaume-Uni) et le FMI (Bâle, Suisse), a utilisé une combinaison de génétique, de comportement et d'imagerie calcique *in vivo* chez la drosophile pour étudier les mécanismes neuronaux du codage de la valeur aversive absolue et relative. Leurs résultats ont révélé le rôle crucial de neurones dopaminergiques spécifiques relayant la punition dans l'attribution de la valeur aversive absolue (intensité de l'aversion) aux odeurs pendant l'apprentissage. Ils ont également démontré le rôle d'autres neurones dopaminergiques dans le traitement de la récompense, qui comparent la plasticité neuronale liée à différentes expériences aversives pour signaler une valeur aversive relative "meilleure que" pendant l'apprentissage. Les mouches utilisent ensuite ces informations de valeur aversive absolue et relative lors de la prise de décision pour choisir la meilleure option.

Ces travaux permettent de mieux comprendre le fonctionnement du système de valorisation qui est altéré dans de nombreuses pathologies neurologiques telles que l'addiction et la maladie de Parkinson.



Légende : Top. In the fly learning and memory center, the Mushroom body (MB), distinct dopaminergic (DA) neurons relaying punishment respond differently to specific punishment (i.e. electric shock intensities). Learning-dependent plasticity (following odor-shock association) measured in the MB output neurons is scaled to the intensity of the punishment and specific to MB compartments. Bottom. Comparing learning-dependent plasticity of different aversive experiences (odor A + high shock vs odor B + low shock) in the MB output circuits (g2a´1) activates specific DA neurons relaying reward (b´2ag5n) to signal a relative "better than" aversive value.

Référence : Differential coding of absolute and relative aversive value in the Drosophila brain. Villar ME, Pavão-Delgado M, Amigo M, Jacob PF, Merabet N, Pinot A, Perry SA, Waddell S, Perisse E. Curr Biol. 2022 Nov 7;32(21):4576-4592.e5.

Differential coding of absolute and relative aversive value in the *Drosophila* brain.

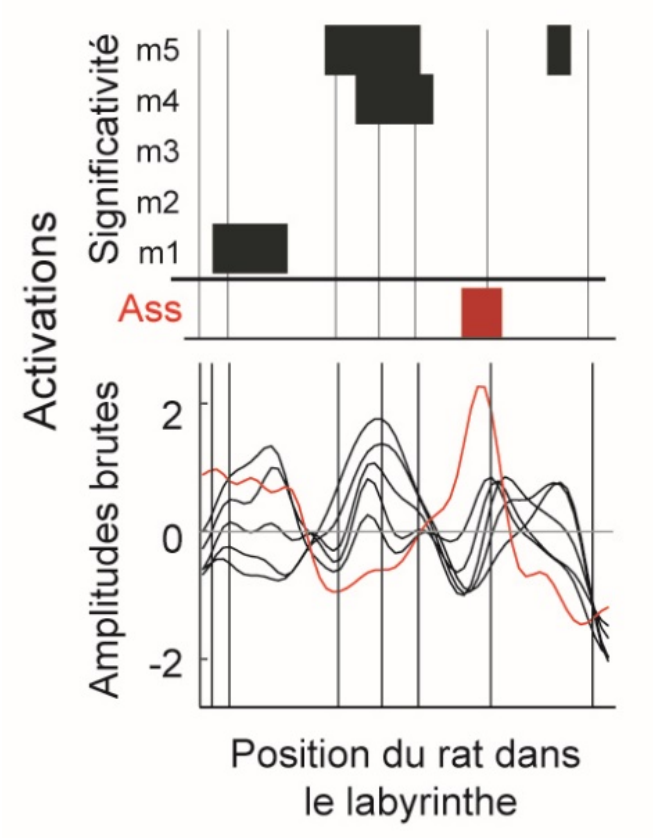
A new study from Emmanuel Perisse's team at the IGF reveals new mechanisms of value coding in the fly brain. Value-based decisions require animals to make choices between several options based on a prediction of their relative subjective value learned through prior experience. Associative learning provides a means to assign absolute (good or bad) values to experience that can be used to guide future approach or avoidance behaviors. During learning, animals can also compare the value of their current experience with that of prior knowledge and assign a relative value (better or worse) between these experiences to promote more accurate economic-based choices. Notwithstanding that a substantial body of research has investigated mechanisms for relative reward-value coding, we know less about how relative aversive value is computed during learning to guide appropriate value-based decisions.

To address this question, Emmanuel Perisse's team at IGF, in collaboration with the University of Oxford, UK and the FMI, Basel Switzerland, used state-of-the-art combination of genetics, behavioral and *in vivo* calcium imaging approaches in *Drosophila* to investigate the neural mechanisms of absolute and relative aversive value coding. Their results revealed a crucial role of specific dopaminergic neurons relaying punishment in assigning absolute aversive value (intensity of aversiveness) to odors during learning. They also showed that other dopaminergic neurons involved in reward processing compare neuronal plasticity related to different aversive experiences to signal a relative aversive "better than" aversive value during learning. Flies then use this absolute and relative aversive value information during decision-making to choose the best option. This work highlights a new mechanic understanding of the valuation system altered in many neurological pathologies such as addiction and Parkinson's disease.

Les assemblées de neurones cortico-striatales : Le tout est plus que la somme des parties

Le cortex préfrontal assure des fonctions exécutives, il envoie des projections sur le striatum ventral, crucial pour la prise de décision. Dans cet article, publié dans la revue *Current Biology,* les scientifiques montrent que l'enregistrement de l'activité de ces 2 structures chez le rat révèle des activations neuronales synchrones (~10 ms) appelées 'assemblées'. Les activations de ces assemblées sont orchestrées par des oscillations cérébrales et montrent des corrélations comportementales absentes, ou faibles chez leurs membres : une propriété émergente.

Le cortex préfrontal a fait l'objet de nombreuses études du fait de son rôle dans les fonctions exécutives, la mémoire, et la prise de décision. Toutefois, on en sait peu sur l'activité collective des neurones, et sur les mécanismes de transmission des signaux préfrontaux lors de ces fonctions. Les scientifiques ont enregistré des neurones au niveau du cortex préfrontal et du striatum médian et ventral pendant que des rats alternent entre deux tâches comportementales dans un labyrinthe en forme de T. De manière surprenante, des groupes de neurones préfrontaux et striataux déchargent de façon synchronisée dans une fenêtre de temps très courte, de l'ordre de 10 millisecondes. Lors de l'activation de ces assemblées, l'activité des neurones impliqués est modulée par des oscillations cérébrales dans les bandes de fréquences centré sur 4 Hz, 8 Hz (dite thêta) et 80 Hz (dite gamma). Ces activations ne sont pas simplement dues au comportement de l'animal, car elles se reproduisent lors de la période de sommeil suivante. Le psychologue Donald Hebb a postulé en 1949 que des assemblées de neurones seraient la base des représentations mentales, et qu'elles coderaient des informations dépassant celles des neurones individuels, ce qu'il a défini comme "propriété émergente". Mais jusqu'à aujourd'hui, de telles propriétés émergentes s'avéraient très difficile à démontrer expérimentalement. Cette étude montre que l'activité des assemblées est corrélée pendant l'exécution de la tâche comportementale (par exemple, la position du rat dans le labyrinthe, sa décision, son choix en fonction de la règle à suivre). Cependant certaines de ces corrélations comportementales présentes dans les assemblées sont absentes ou faibles chez leurs membres. De telles assemblées de neurones pourraient également exister entre d'autres régions cérébrales, et manifester des propriétés émergentes sous-tendant de multiples fonctions cognitives.



Légende : Emergence des corrélats comportementaux au niveau de l'activité de l'assemblée (rouge), faibles ou absent chez les membres (noir). En haut) Les rectangles correspond aux positions dans le labyrinthe où les neurones (noir) et l'assemblée (rouge) s'activaient significativement. En bas) Les taux d'activations des membres (noir) et de leur assemblée dans le labyrinthe. (m – membre, Ass- assemblée).

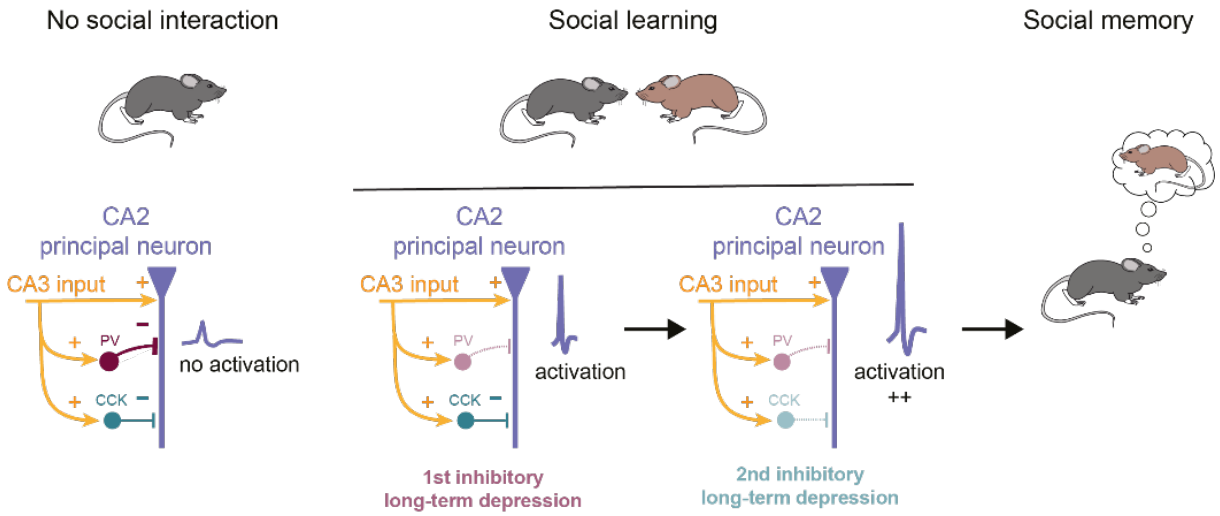
Référence : Distributed cell assemblies spanning prefrontal cortex and striatum. Oberto VJ, Boucly CJ, Gao HY, Todorova R, Zugaro MB, Wiener SI. (2022) Curr. Biol. 32(1): P1-13.E6.

Cortical-striatal neural assemblies: The whole is more than the sum of its parts

The prefrontal cortex underlies executive functions, and sends projections to the ventral striatum, which is implicated in goal-directed decision-making. While highly synchronous neuronal assembly activity can coordinate brain network activity, this has been shown principally in the cerebral cortex. This Current Biology article shows very highly synchronous (~10 ms) activity in prefrontal cortex and ventral striatum, which is orchestrated by cerebral rhythms. In rats alternating between two tasks in the same maze, assemblies expressed behavioral correlates more robustly than their members, evidence for emergent properties in network processing.

Formation de la mémoire sociale : plasticités en cascade dans l'hippocampe

La cognition sociale est une fonction importante pour de nombreuses espèces qui est altérée lors de maladies psychiatriques et neurodégénératives. Bien que l'hippocampe et en particulier la région CA2 soient connus pour jouer un rôle clé dans la formation de mémoire sociale, les mécanismes cellulaires impliqués ne sont pas connus.
Dans une étude récente réalisée sur des souris, nous décrivons comment deux plasticités synaptiques de la transmission inhibitrice dans CA2 pourraient être déclenchées afin de coder l'identité d'une nouvelle souris et d'en former une mémoire à long-terme.
Plus précisément, nous montrons comment l'exposition d'une souris à un nouvel individu induit tout d'abord une dépression à long-terme de la transmission inhibitrice des interneurones exprimant la parvalbumine par l'intermédiaire de récepteurs delta-opioïdes. La diminution de la transmission inhibitrice permet ensuite aux neurones principaux de CA2 de générer des potentiels d'actions et d'induire une deuxième dépression à long-terme de la transmission inhibitrice par l'activation des récepteurs cannabinoides de type I (CB1) sur les interneurones exprimant la cholécystokinine. Le blocage des récepteurs CB1 dans la région CA2 empêche complètement la formation de mémoire sociale. Par ailleurs, la plasticité dépendante des récepteurs CB1 est fortement diminuée sur un modèle murin de schizophrénie, qui a aussi un fort déficit de mémoire sociale. Enfin, une manipulation pharmacologique de l'excitabilité des neurones principaux de CA2, qui était connue pour améliorer la mémoire sociale sur ces souris, restaure aussi la plasticité induite par les récepteurs CB1.
Ces résultats montrent l'importance de l'interaction entre deux plasticités inhibitrices dans la formation de mémoire sociale et offrent de nouvelles perspectives de traitement dans des pathologies avec altération de la cognition sociale.



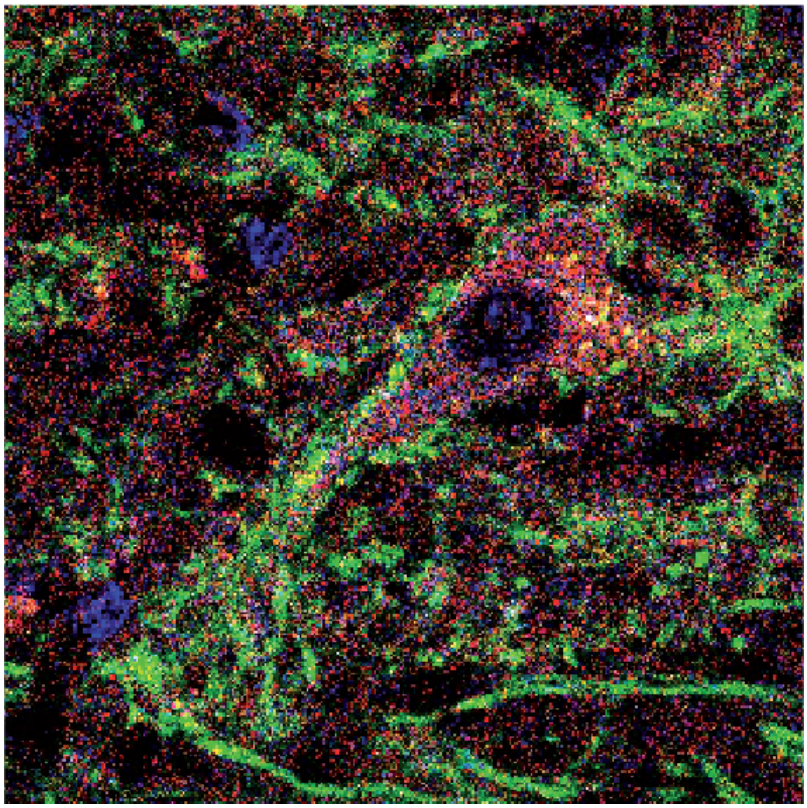
Légende : En condition basale, la transmission synaptique entre les neurones pyramidaux CA3 et CA2 est dominée par une importante inhibition de type 'feed-forward' empêchant les neurones pyramidaux de CA2 de déclencher des potentiels d'action (PA). Lorsqu'une souris est exposée à une nouvelle souris, une dépression à long terme de la transmission inhibitrice des interneurones exprimant la parvalbumine (PV-IN) est induite par l'activation des récepteurs Delta-opioïdes (DOR-iLTD). Cette désinhibition permet aux PN de CA2 de générer des PA en réponse à l'activation des entrées de CA3. Après une exposition ultérieure à la nouvelle souris, les PN qui déclenchent suffisamment de PA expriment une deuxième iLTD médiée par l'activation des récepteurs cannabinoïdes de type I (CB1R-iLTD), ce qui augmente encore le déclenchement de PA dans ces PN.

Réference : Sequential inhibitory plasticities in hippocampal area CA2 and social memory formation. Loisy M, Bouisset G, Lopez S, Muller M, Spitsyn A, Duval J, Piskorowski RA, Verret L, Chevaleyre V. Neuron. 2022; 110(17):2854-66.

Sequential inhibitory plasticities in hippocampal area CA2 and social memory formation
Social cognition is a key function for numerous species and is altered during several psychiatric and neurodegenerative diseases. While the hippocampus and in particular area CA2 are known to play a critical role in social memory formation, the underlying cellular mechanisms are not known. In a recent study performed in mice, we describe how two synaptic plasticities of inhibitory transmission could be induced during the coding of a novel mouse and the formation of a lasting memory. More precisely, we show how exposure to a novel mouse induces a long-term depression of inhibitory transmission form parvalbumin-expressing interneuron via activation of delta-opioid receptors. The resulting dis-inhibition allows principal cells in CA2 to fire action potentials and to evoke a second long-term depression of inhibition from cholecystokinin-expressing interneurons through activation of cannabinoid type I receptors (CB1). Blockade of CB1 receptors in area CA2 completely prevents social memory formation. Furthermore, CB1-mediated plasticity is strongly reduced in a mouse model of schizophrenia with impaired social memory. Finally, pharmacological manipulation known to improve social memory in these mice also restores CB1-mediated plasticity. These results highlight how interaction between two inhibitory plasticities plays an important role in social memory formation and reveal new therapeutic targets for pathologies with social cognition impairments.

Les stimulations du cervelet comme traitement des dyskinésies, ces mouvements anormaux involontaires, dans la maladie de Parkinson dans un modèle animal

Les dyskinésies induites par la levodopa sont des effets secondaires très handicapants qui apparaissent chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson après quelques années d'administration de la levodopa, le traitement de référence de cette maladie. Ces dyskinésies sont générées dans les ganglions de la base, mais il reste très difficile d'éviter leur apparition. Notre travail, effectué sur un modèle classique de la maladie de Parkinson chez la souris, révèle que des stimulations cérébelleuses administrées une à deux minutes/ jour suffisent à supprimer les dyskinésies après leur installation et même à prévenir leur apparition (selon le protocole). Notre travail montre que ces stimulations corrigent en profondeur l'activité des circuits moteurs, y compris au niveau du site présumé de genèse de ces dyskinésies, au sein des ganglions de la base, grâce au recrutement d'une voie cerebello-thalamo-striatale récemment découverte et dont l'importance restait à évaluer. Ces dernières années ont vu l'avènement des procédures de stimulation non invasives du cervelet chez le patient. Notre étude préclinique révèle l'importance du potentiel thérapeutique de ces approches dans le traitement de la maladie de Parkinson et potentiellement dans les pathologies impliquant les ganglions de la base.



Légende : Neurone du cervelet (en rouge) projetant vers le site de genèse des mouvements involontaires dans la maladie de Parkinson. La stimulation intermittente des terminaisons nerveuses (en vert) dans un modèle de Parkinson chez la souris prévient l'apparition de ces mouvements.

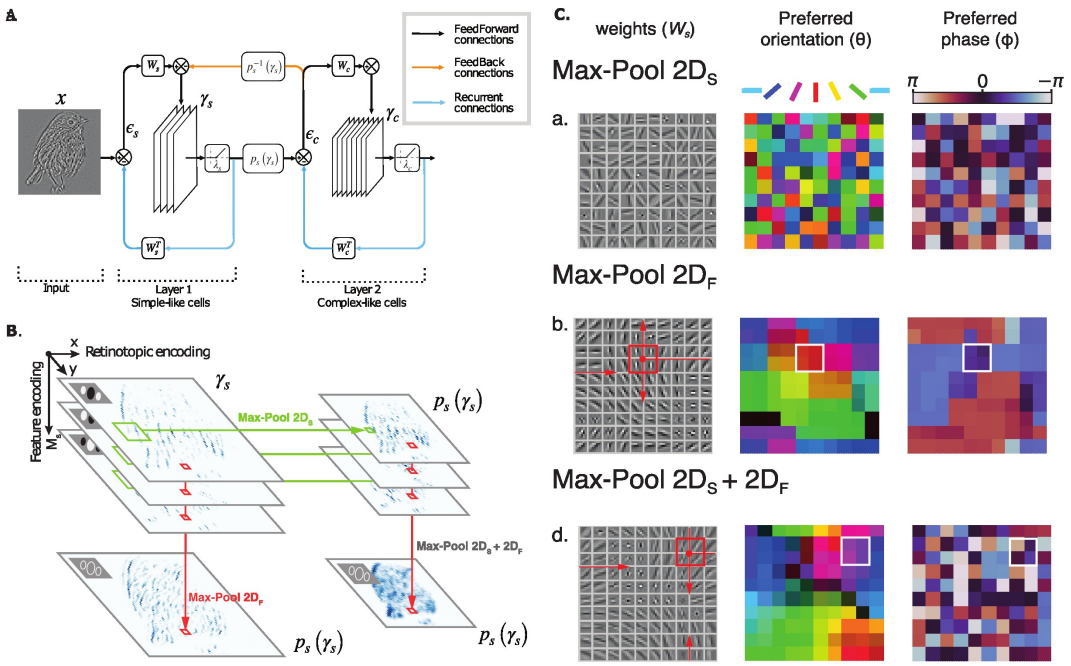
Référence : Cerebellar stimulation prevents Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalizes activity in a motor network. Coutant B, Frontera JL, Perrin E, Combes A, Tarpin T, Menardy F, Mailhes-Hamon C, Perez S, Degos B, Venance L, Léna C, Popa D. Nat Commun. 2022 Jun 9;13(1):3211.

Cerebellar stimulation prevents Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalizes activity in a motor network

Levodopa-induced dyskinesias are very disabling side effects that occur in patients with Parkinson's disease after a few years of administration of levodopa, the gold-standard treatment for this disease. These dyskinesias are generated in the basal ganglia, but it remains very difficult to avoid or limit their occurrence. Our work, performed on a classical mouse model of Parkinson's disease, reveals that cerebellar stimulation administered for one to two minutes/day is sufficient to suppress the dyskinesias after their onset and even to prevent their appearance (depending on the protocol). Our work shows that these stimulations deeply correct the activity of motor circuits, including at the presumed site of genesis of these dyskinesias, within the basal ganglia, thanks to the recruitment of a cerebello-thalamo-striatal pathway. Recent years have seen the advent of non-invasive stimulation procedures of the cerebellum in the patient. Our preclinical study reveals the important therapeutic potential of these approaches in the treatment of Parkinson's disease, and potentially other disorders involving the basal ganglia.

Ensemble, on va plus loin : La mise en commun d'informations dans un modèle du cortex visuel primaire explique la diversité fonctionnelle et structurelle à travers les espèces

Les cartes corticales d'orientation font partie des structures les plus fascinantes observées dans le cerveau des mammifères supérieurs. Dans le cortex visuel primaire, les neurones sont sélectifs à l'orientation locale des stimuli visuels, et chez les primates, ces neurones sont regroupés de telle sorte que des orientations similaires activent les cellules voisines ce qui implique une organisation topographique suivant la surface corticale. Cependant, l'avantage computationnel apporté par ces structures reste incertain car certaines espèces (rongeurs et lagomorphes) sont totalement dépourvues de cartes d'orientation. Dans cette étude, nous introduisons un modèle computationnel qui lie la présence de cartes d'orientation à une classe de neurones non linéaires du cortex visuel appelés cellules complexes. En particulier, nous proposons que la présence ou l'absence de cartes d'orientation résulte de la diversité des stratégies employées par les différentes espèces pour optimiser l'invariance du système face aux variabilités des stimuli visuels. Ces résultats ont des implications importantes sur notre compréhension de la façon de réaliser une fonction donnée (ici la vision de bas niveau) chez divers organismes biologiques et peuvent également nous guider pour l'élaboration de nouveaux mécanismes dans les réseaux neuronaux artificiels utilisés en apprentissage machine.



Légende : **(A)** Notre modèle consiste en une succession de couches corticales organisées en un réseau hiérarchique avec des connections «ascendantes» (*feed-forward*) et «descendantes» (*feed-back*). **(B)** Chaque couche comprend un mécanisme pour intégrer l'information des neurones d'une couche à l'autre suivant leur voisinage spatial, mais aussi suivant celui de la carte de caractéristiques. (**C)** Nos modèles montrent l'émergence de filtres localisés et orientés caractéristiques des aires visuelles primaires quand ils sont entraînés sur une base d'images naturelles. On peut extraire l'orientation et la phase des filtres et ces caractéristiques s'assemblent selon une carte d'orientations et de phases aléatoire, comme observé chez les rongeurs par exemple, s'il n'y a pas de mécanisme d'intégration par voisinage ou s'il est seulement spatial (Max-Pool 2Ds). On observe l'émergence d'une carte topographique similaire à celle observée chez les primates quand on ajoute un mécanisme d'intégration de voisinage sur les propriétés spatiales et d'orientation (comme indiqué par le carré blanc, Max-Pool 2Ds + 2Df) – la diversité des caractéristiques dans un carré blanc permet une réponse indépendante à la phase des contours, une caractéristique fondamentale des cellules complexes. Cette dernière propriété est absente si le mécanisme est appliqué seulement aux voisinages de propriétés d'orientation (Max-Pool 2Df).

Référence : **Pooling strategies in V1 can account for the functional and structural diversity across species.** Boutin V, Franciosini A, Chavane F, Perrinet LU. PLoS Comput Biol. 2022 Jul 21;18(7):e1010270. https://laurentperrinet.github.io/publication/franciosini-21/

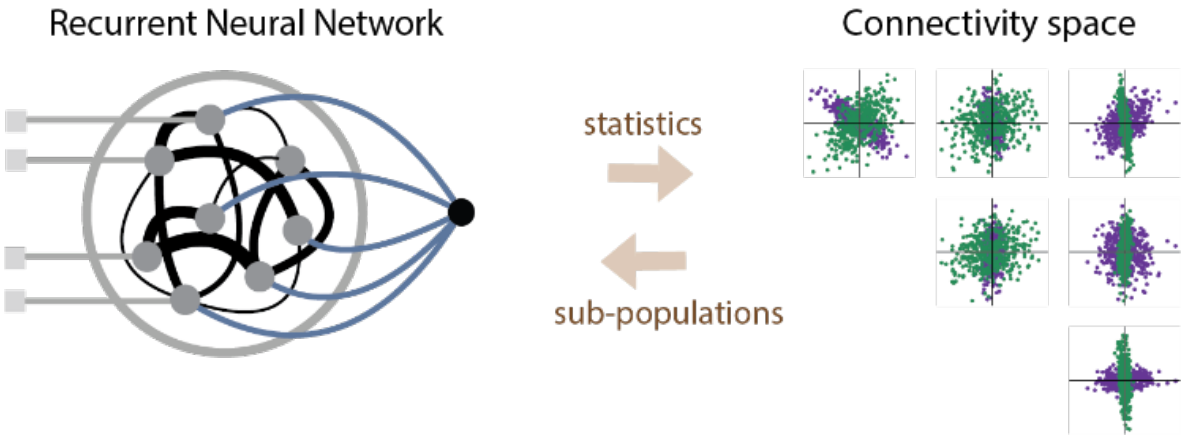
Pooling strategies in V1 can account for the functional and structural diversity across species

Cortical orientation maps are among the most fascinating structures observed in the brains of higher mammals. In the primary visual cortex, neurons are selective to the local orientation of visual stimuli, and in primates, these neurons are clustered in such a way that similar orientations activate neighboring cells, implying a topographic organization along the cortical surface. However, the computational advantage provided by such structure remains unclear as some species (rodents and lagomorphs) lack orientation maps altogether. In this study, we introduce a computational model that links the presence of orientation maps to a class of nonlinear neurons in visual cortex called complex cells. In particular, we propose that the presence or absence of orientation maps results from the diversity of strategies employed by different species to optimize the invariance of the system in response to the variability of visual inputs. These results have important implications for our understanding of how a given function (here low-level vision) is realized in various biological organisms and may also guide us in the development of new artificial neural networks algorithms used in machine learning.

Rôle de la structure populationnelle dans les réseaux neuronaux

Les bases neurales du comportement sont actuellement étudiées en utilisant deux approches distinctes. L'approche classique, revigorée par les récentes percées dans la dissection des circuits, trie les cellules en catégories en fonction de leurs propriétés anatomiques, génétiques ou fonctionnelles, et vise à comprendre comment ces catégories interagissent au sein de circuits pour donner lieu au traitement d'information qui sous-tend le comportement. Une approche plus récente, appelée approche populationnelle, se base au contraire sur l'observation que les propriétés des cellules ressemblent plus à un continuum qu'à des catégories séparées, et postule que les opérations neuronales doivent être décrites en considérant la dynamique collective de la population complète sans faire de distinction entre des catégories de cellules. Le contraste entre ces deux points de vue soulève la question de savoir si et comment la structure de catégories de cellules et la dynamique collective interagissent pour façonner le traitement d'information qui sous-tend le comportement.

Dans une étude publiée dans Nature Neuroscience en juin 2022, Alexis Dubreuil, Adrian Valente, Manuel Beiran et Francesca Mastrogiuseppe de l'équipe de Srdjan Ostojic à l'ENS Paris ont développé une nouvelle approche computationnelle pour étudier cette question. À l'aide d'une nouvelle méthode d'analyse de modèles de réseaux récurrents entraînés sur des tâches neuroscientifiques, ils ont montré que la dynamique collective et la structure catégorielle en sous-populations jouent des rôles fondamentalement distincts et complémentaires. Bien que diverses tâches puissent être accomplies par des réseaux sans aucune structure catégorielle, ils ont constaté que cette dernière est cependant nécessaire pour des transformations entrée-sortie flexibles où le même stimulus requiert des réponses différentes en fonction du contexte. Ces résultats théoriques conduisent à des prédictions expérimentales pour la structure de la sélectivité neuronale et pour les expériences d'inactivation.



Légende : En partant de réseaux récurrents de neurones entraînés sur des tâches de neuroscience (gauche), une structure catégorielle est extraite en analysant la statistique de la connectivité (droite). Le rôle computationnel de cette structure est ensuite testé dans le réseau l'origine par des procédures statistiques et analyses mathématiques.

Référence : **The role of population structure in computations through neural dynamics**. Dubreuil A*, Valente A*, Beiran M, Mastrogiuseppe F, Ostojic S. Nat Neurosci. 2022 Jun;25(6):783-794.

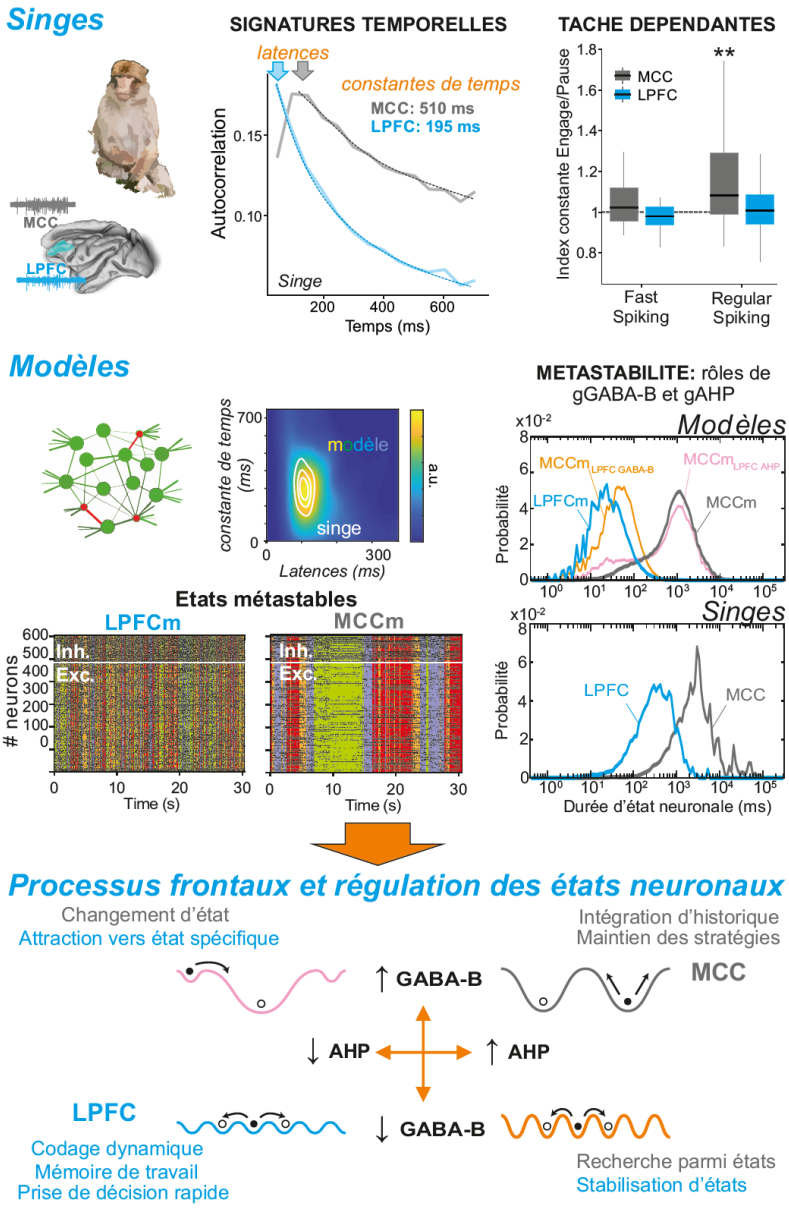
The role of population structure in neural computations

The neural bases of behavior are currently investigated using two distinct approaches. The classical approach, reinvigorated by recent breakthroughs in circuit dissection, sorts cells into classes based on their anatomical, genetic or functional properties, and aims to understand how these classes interact in circuits to generate computations that underlie behavior. A more recent population approach instead starts from the observation that cell properties look more like a continuum than discrete classes, and posits that computations should be understood by considering the collective dynamics of the full population without distinguishing between ad-hoc cell classes. The contrast between these two views begs the question of whether and how cell class structure and collective dynamics interact to shape computations that underlie behavior.

In a study published in Nature Neuroscience in June 2022, Alexis Dubreuil, Adrian Valente, Manuel Beiran and Francesca Mastroguiseppe from the team of Srdjan Ostojic at ENS Paris developed a novel computational approach to address this question. Using a new method for analyzing recurrent network models trained on neuroscience tasks, they showed that the collective dynamics and sub-population structure play fundamentally distinct and complementary roles. Although various tasks can be implemented in networks without any cell-class structure, they found that such a structure is however required for flexible input–output mappings where the same stimulus elicits different responses depending on the context. These insights lead to task-specific predictions for the structure of neural selectivity, for inactivation experiments and for the implication of different neurons in multi-tasking.

L'inhibition dans le cortex frontal détermine la temporalité des processus cognitifs

La dynamique de l'activité neuronale dans le néocortex s'organise à de multiples échelles anatomiques et avec différentes temporalités. Toutefois les mécanismes à l'origine de l'organisation temporelle des activités neuronales et leurs rôles dans la cognition restent inconnus. L'activité des neurones de différentes régions corticales chez le singe présente différentes signatures temporelles (constante de temps et latence de l'autocorrélogramme). Dans le cortex frontal, enregistré lors de décisions flexibles, les signatures temporelles des neurones ont des plages de valeurs dépendantes de la région de cortex (médial MCC vs latéral LPFC), ainsi que de la distribution anatomique et du type cellulaire en registré. Des modèles de réseaux biophysiques détaillés, contraints pour tenir compte des signatures temporelles observées expérimentalement, révèlent que les conductances ioniques potassium de type AHP et synaptiques inhibitrices GABA-B déterminent de manière critique la signature temporelle des régions corticales. Ces modèles montrent que les mécanismes rendant compte de ces signatures temporelles organisent l'activité des réseaux frontaux en états métastables (quasi-stables), l'inhibition contrôlant la stabilité des états et les transitions. Comme prédit par les modèles, les durées d'état observées chez le singe sont liées aux signatures temporelles, et correspondent à des échelles de temps adaptées aux échelles de temps pertinentes au plan comportemental (de la seconde à plusieurs secondes). Ainsi, la métastabilité contrôlée par l'inhibition locale constitue le noyau dynamique qui spécifie l'organisation temporelle des fonctions cognitives dans les zones frontales.



Légende : les enregistrements chez le singe montrent des constantes de temps des activités spike région-dépendantes et modulées par les tâches. Les modèles de réseaux biophysiques mimant les signatures temporelles montrent que les conductances GABA-B et AHP expliquent les variations de signatures par région et par type cellulaire. Ces signatures induisent une métastabilité de l'activité des réseaux (états neuronaux) qui sont confirmées sur les données électrophysiologiques. La métastabilité et les activités inhibitrices dans le cortex frontal permettraient donc d'expliquer les propriétés temporelles des processus cognitifs impliquant les régions frontales.

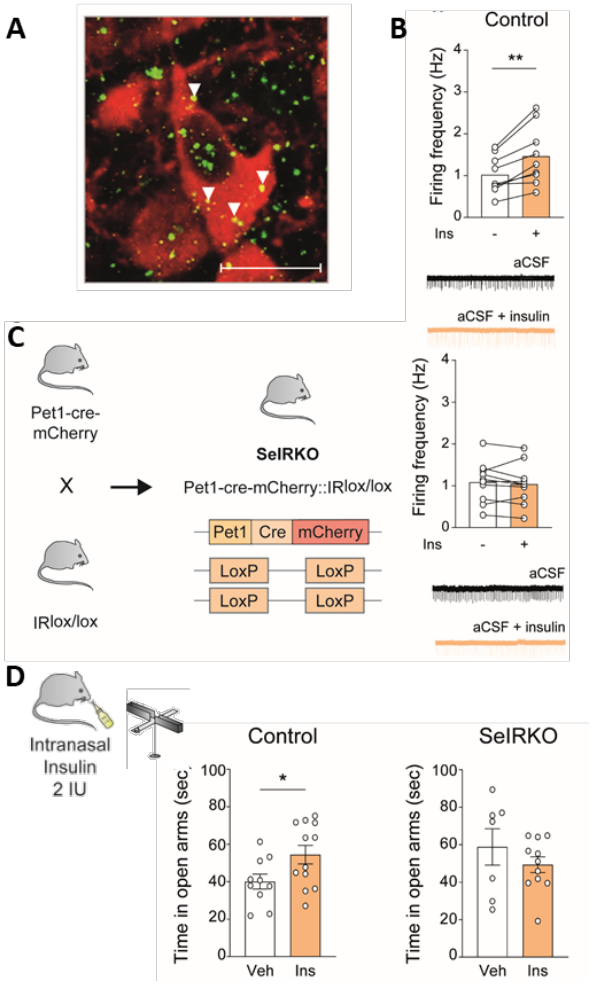
Référence : Inhibitory control of frontal metastability sets the temporal signature of cognition. Fontanier V, Sarazin M, Stoll FM, Delord B, Procyk E. Elife. 2022 May 30;11:e63795.

Local frontal inhibition determines the temporal properties of cognitive processes

Cortical dynamics are organized over multiple anatomical and temporal scales. The mechanistic origin of the temporal organization and its contribution to cognition remain unknown. Here, we demonstrate the cause of this organization by studying a specific temporal signature (time constant and latency) of neural activity. In monkey frontal areas, recorded during flexible decisions, temporal signatures display specific area-dependent ranges, as well as anatomical and cell-type distributions. Moreover, temporal signatures are functionally adapted to behaviourally relevant timescales. Fine-grained biophysical network models, constrained to account for experimentally observed temporal signatures, reveal that after-hyperpolarization potassium and inhibitory GABA-B conductance critically determine areas' specificity. They mechanistically account for temporal signatures by organizing activity into metastable states, with inhibition controlling state stability and transitions. As predicted by models, state durations non-linearly scale with temporal signatures in monkey, matching behavioural timescales. Thus, local inhibitory-controlled metastability constitutes the dynamical core specifying the temporal organization of cognitive functions in frontal areas.

Mieux comprendre les liens entre nutrition et cerveau : Comment les sucres que nous consommons affectent le cerveau et nos émotions

Si l'on connaît depuis longtemps les conséquences de l'alimentation sur notre santé, l'objectif de nombreuses recherches est de comprendre comment ce que nous mangeons affecte directement notre cerveau et la santé cérébrale. L'objectif général de cet article réalisé en collaboration entre l'équipe NutriMind du laboratoire NutriNeuro de Bordeaux Neurocampus et l'équipe REMEMBeR du CRCA de Toulouse était de comprendre comment les sucres affectent le cerveau et participent au contrôle des émotions. Les sucres peuvent agir directement sur le cerveau. Néanmoins, lorsqu'ils sont consommés, la concentration d'insuline (hormone produite par le pancréas) augmente dans le sang pour atteindre le cerveau. Ainsi, le but de cet article était de mettre en évidence l'effet de l'insuline sur l'activité de réseaux neuronaux et le contrôle des émotions. L'étude du lien entre la signalisation à l'insuline et les émotions était justifiée par le fait que la prévalence de la dépression et des troubles émotionnels est accrue chez des patients atteints de Diabète.



Les données de cet article montrent que le récepteur à l'insuline est exprimé sur les neurones sérotonines (5-HT) et que l'insuline module directement leur activité électrique. Par ailleurs, nous montrons que l'action de l'insuline sur les neurones sérotoninergiques diminue les comportements de type anxieux des animaux et améliore la réponse aux antidépresseurs. Enfin, ils montrent que l'insuline n'est plus capable de moduler l'activité de ces neurones et de diminuer l'état anxieux d'animaux redus obèses par une alimentation hypercalorique riche en gras et en sucre, présentent des symptômes associés au diabète.

L'effet de l'insuline sur le comportement a été étudié en réponse à des injections intranasales, une voie d'administration utilisée chez l'humain. Ainsi, les données générées par cet article ouvrent de nouvelles pistes pour améliorer l'humeur de patients atteints de diabète. Enfin, en plus de ces perspectives thérapeutiques, les données de cet article permettent de comprendre comment les sucres que nous consommons modulent nos humeurs en agissant sur une population neuronale particulière et pourquoi une mauvaise hygiène alimentaire à base de produits gras et sucrés qui induisent des troubles métaboliques impacte le cerveau et les émotions.

Légende : Le récepteur insuline (flèches blanches) est exprimés sur les neurones 5-HT (rouge, A). L'insuline augmente la fréquence de décharge de neurones 5-HT issus de souris contrôles (B) mais par de souris SeIRKO dont l'expression de l'IR est abolie sélectivement dans les neurones 5HT (C). L'injection intranasale d'insuline augmente le temps dans les bras ouverts de l'EPM de souris contrôles, montrant un effet anxiolytique de l'hormone, mais pas chez les souris SeIRKO (D).

Référence : **Insulin modulates emotional behavior through a serotonin-dependent mechanism.** Martin H, Bullich S, Martinat M, Chataigner M, Di Miceli M, Simon V, Clark S, Butler J, Schell M, Chopra S, Chaouloff F, Kleinridders A, Cota D, De Deurwaerdere P, Pénicaud L, Layé S, Guiard BP, Fioramonti X. Mol Psychiatry. 2022 Oct 7.

How does sugar consumption affect our brain and emotional behaviors?

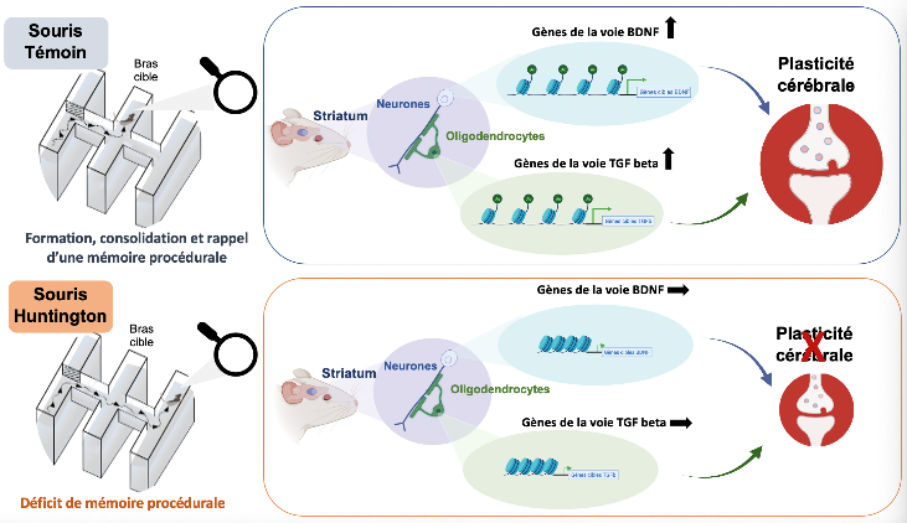
While the consequences of food on health have long been known, the goal of much research is to understand how what we eat directly affects our brain. The general objective of this article, produced in collaboration between the NutriMind team from the NutriNeuro laboratory at Bordeaux Neurocampus and the REMEMBeR team from the CRCA in Toulouse, was to understand how sugars affect the brain and participate in the control of emotions. Sugars can act directly on the brain. However, when consumed, the concentration of insulin (a hormone produced by the pancreas) increases in the blood to reach the brain. Thus, the aim of this article was to highlight the effect of insulin on the activity of neural networks and the control of emotions. The study of the link between insulin signaling and emotions was justified by the fact that the prevalence of depression and emotional disorders is increased in patients with diabetes.

Our data show that the insulin receptor is expressed on serotonin (5-HT) neurons and that insulin directly modulates their electrical activity. Furthermore, we show that the action of insulin on serotonergic neurons decreases anxiety-like behaviors in animals and improves the response to antidepressants. Finally, they show that insulin is no longer able to modulate the activity of these neurons and to reduce the state of anxiety in obese animals fed a high-caloric diet, presenting anxiety-like symptoms associated with diabetes.

The effect of insulin on behavior has been studied in response to intranasal injections, a route of administration used in humans. Thus, the data generated by this article open up new avenues for improving mood of patients with diabetes. Finally, in addition to these therapeutic perspectives, data in this article help understanding how the sugars modulate our mood in acting on a particular neuronal population and why poor dietary habits based on fat and sugar products which induce disorders metabolic impact the brain and emotional health.

Participation de mécanismes épigénétiques au déficit mnésique associé à la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire qui débute le plus souvent à l'âge adulte et entraîne la mort après 10 à 15 ans d'évolution. C'est une maladie qui affecte de façon primaire le striatum, une structure cérébrale impliquée dans le contrôle des mouvements volontaires, mais aussi dans certaines fonctions cognitives/psychiatriques, notamment la mémoire des habitudes (par exemple faire du vélo, conduire…), la flexibilité comportementale, la motivation…. Dans la MH, les symptômes cognitifs, qui précèdent généralement les atteintes motrices d'une dizaine d'années, ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Pour autant, la prise en charge médicale de ces symptômes se limite aux thérapies cognitives et/ou comportementales. Le développement de traitements plus ciblés est entravé par la méconnaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent les altérations cognitives spécifiques de la MH. Cette étude effectuée à l'aide de souris modèles et de techniques « omics », permettant d'interroger l'état de la chromatine à l'échelle du génome, montre que le déficit de mémoire des habitudes, typique d'un dysfonctionnement du striatum, est associé à une diminution des régulations épigénétiques et géniques impliquées dans la formation, la consolidation et le rappel de cette mémoire. Ainsi, chez les animaux témoins, le processus mnésique s'accompagne d'un remodelage important de l'organisation spatiale de la chromatine, d'une augmentation du degré d'acétylation des histones au niveau de gènes responsables de la plasticité cérébrale, et de leur activation transcriptionnelle. Ces régulations, qui impliquent à la fois les neurones et les cellules gliales, sont fortement atténuées chez les souris modèles de la MH. L'étude permet enfin d'identifier des mécanismes et cibles nouvelles, notamment l'acétylation de la lysine 9 de l'histone H3 et la voie de signalisation TGF beta, qui pourraient être un point de départ au développement de stratégies thérapeutiques innovantes.



Légende : Chez les souris témoins, la formation, la consolidation et le rappel d'une mémoire procédurale (ou mémoire des habitudes, ici apprendre au travers d'essais répétés une séquence motrice définie pour trouver une plate-forme invisible, localisée dans le bras cible) entraîne des réponses épigénétiques dans les neurones et les cellules non neuronales (e.g. les oligodendrocytes) du striatum. Ces réponses, qui mettent en jeu l'acétylation des histones, sont associées à l'activation de gènes associés aux voies de signalisation du BDNF et du TGF beta, qui sont deux voies majeures de la plasticité cellulaire. Chez les souris Huntington, le déficit de mémoire procédurale s'accompagne d'une altération de ces réponses épigénétiques essentielles à la plasticité cérébrale. Copyright : Karine Merienne et Rafael Alcala Vida ; Crée avec Biorender

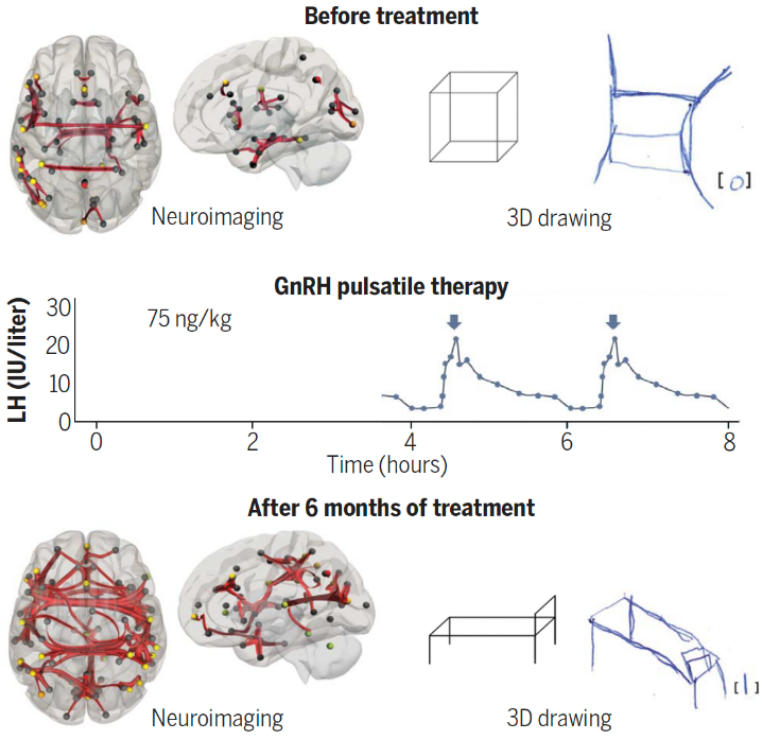
Référence : **Altered activity-regulated H3K9 acetylation at TGF-beta signaling genes during egocentric memory in Huntington's disease.** Alcalá-Vida R, Lotz C, Brulé B, Seguin J, Decraene C, Awada A, Bombardier A, Cosquer B, Pereira de Vasconcelos A, Brouillet E, Cassel JC, Boutillier AL, Merienne K**.** Prog Neurobiol. 2022 Dec;219:102363.

Epigenetic mechanisms contribute to memory deficit in Huntington's disease

Huntington's disease (HD) is a genetic neurodegenerative disease, usually characterized by an adult onset, and leading to death within 10 to 15 years. The disease primarily affects the striatum, a brain structure implicated in the control of voluntary movements, and also in cognitive/psychiatric functions, including memory of habits (e.g. biking, driving…), cognitive flexibility, motivation…In HD, cognitive symptoms, which generally precede by 10 years motor alterations, have dramatic impact on patients' quality of life. Medical care of those symptoms only relies on cognitive/behavioral therapies. The molecular and cellular mechanisms underlying cognitive symptoms in HD remain elusive, which limits the development of specific treatments targeting those symptoms. This study, using "omics" approaches to interrogate the chromatin status at genome-wide level, shows that the deficit in habit memory in HD mouse model associates with reduction of epigenetic gene regulations implicated in the formation, consolidation and recall of this memory. In control animals, memory processing is accompanied by major remodeling of spatial organization of the chromatin, increased histone acetylation at genes driving brain plasticity, together with their transcriptional activation. Those regulations, which implicate both neurons and glial cells, are strongly reduced in HD mice. The study also points to new mechanisms and targets, particularly acetylation of histone H3 lysine 9 and TGF beta signaling pathway, which might offer innovative leads to improve HD.

L’administration pulsatile de GnRH mobilise la réserve cognitive dans la Trisomie 21

Il n'existe actuellement aucun traitement viable pour les déficits cognitifs et olfactifs de la Trisomie 21 (T21). Nous montrons dans un modèle de T21 (souris Ts65Dn) que ces symptômes neurologiques sont étroitement liés à une diminution post-pubertaire de l'expression hypothalamique et extra-hypothalamique d'une molécule maîtresse contrôlant la reproduction - l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) - et semblent liés à un déséquilibre dans un réseau de microARN-gènes connu pour réguler la maturation des neurones à GnRH ainsi qu'à une altération de la transmission synaptique hippocampique. Les interventions épigénétiques, cellulaires, chemogénétiques et pharmacologiques qui rétablissent les niveaux physiologiques de GnRH abolissent les déficits olfactifs et cognitifs chez les souris Ts65Dn, tandis que le traitement par GnRH pulsatile améliore la cognition et la connectivité cérébrale chez les patients adultes atteints de T21. Nous avons donc découvert que la GnRH joue donc un rôle dans l'olfaction et la cognition, et que le traitement par GnRH pulsatile promet d’améliorer les déficits cognitifs dans ce syndrome. Un tel traitement pourrait potentiellement aussi être bénéfique pour mobiliser la réserve cognitive dans le cadre du vieillissement pathologique du cerveau tel que celui que l’on retrouve dans la maladie d’Alzheimer.



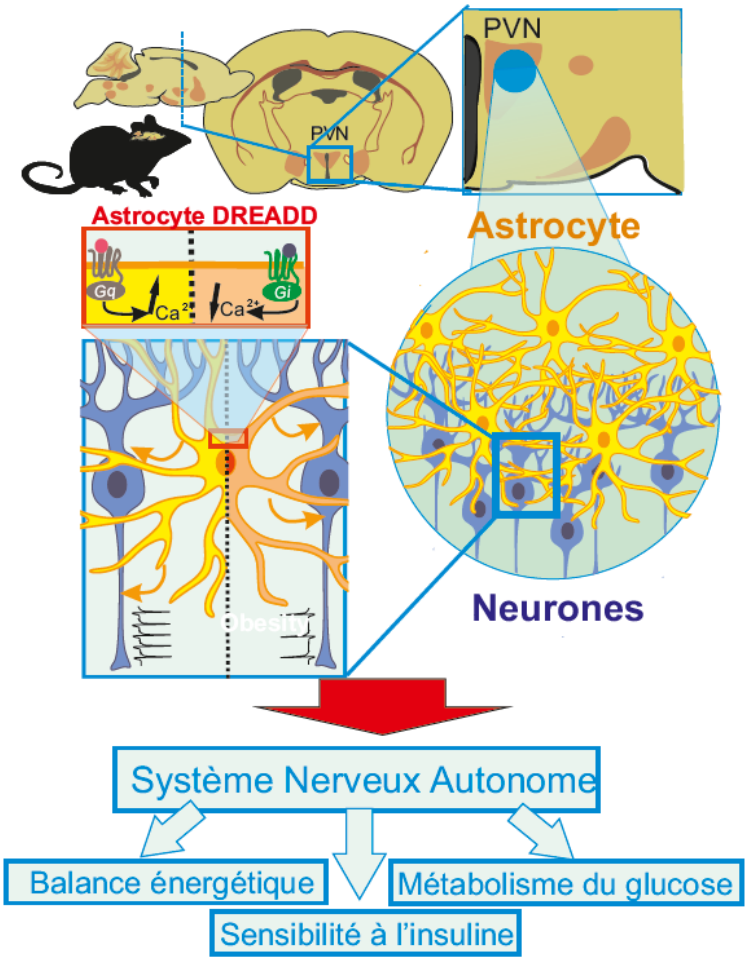
Légende : La thérapie à la GnRH pulsatile améliore la cognition chez les personnes porteuses de Trisomie 21. Les patients porteurs de Trisomie 21 présentent des déficiences olfactives et des troubles cognitifs en plus en plus de la déficience intellectuelle et une maturation reproductive de la reproduction. Les neurones à GnRH qui contrôle la reproduction, se projettent également vers zones du cerveau impliquées dans la cognition comme l'hippocampe. Chez les souris trisomiques Ts65Dn, qui reproduit les caractéristiques des patients porteurs de Trisomie 21, l'expression de la GnRH disparaît progressivement au cours du développement postnatal. La thérapie pulsatile par GnRH pulsatile chez les patients porteurs de Trisomie 21 améliore la connectivité du cerveau et la fonction cérébrale (UI/litre, unités internationales unités par litre).

Référence : **GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome.** Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM, Timzoura FE, Candlish M, Eddarkaoui S, Malone SA, Silva MSB, Trova S, Imbernon M, Decoster L, Cotellessa L, Tena-Sempere M, Claret M, Paoloni-Giacobino A, Plassard D, Paccou E, Vionnet N, Acierno J, Maceski AM, Lutti A, Pfrieger F, Rasika S, Santoni F, Boehm U, Ciofi P, Buée L, Haddjeri N, Boutillier AL, Kuhle J, Messina A, Draganski B, Giacobini P, Pitteloud N, Prevot V. Science. 2022 Sep 2;377(6610):eabq4515.

Unlocking cognition with pulsatile GnRH in Down Syndrome
There is currently no viable treatment for the cognitive and olfactory deficits of Trisomy 21 (T21). We show in a model of T21 (Ts65Dn mice) that these neurological symptoms are closely related to a post-pubertal decrease in hypothalamic and extra-hypothalamic expression of a master molecule controlling reproduction - gonadotropin-releasing hormone (GnRH) - and appear to be linked to an imbalance in a microRNA-gene network known to regulate the maturation of GnRH neurons as well as to an alteration in hippocampal synaptic transmission. Epigenetic, cellular, chemogenetic, and pharmacological interventions that restore physiological GnRH levels abolish olfactory and cognitive deficits in Ts65Dn mice, while pulsatile GnRH treatment improves cognition and brain connectivity in adult T21 patients. Thus, we have discovered that GnRH plays a crucial role in olfaction and cognition, and pulsatile GnRH treatment holds promise for improving cognitive deficits in this syndrome. Such treatment could potentially also be beneficial for mobilizing cognitive reserve in pathological brain aging such as that found in Alzheimer's disease.

Métabolisme et sensibilité à l'insuline : un nouveau rôle des astrocytes

Le cerveau enregistre en permanence des signaux hormonaux et nerveux qui lui permettent de connaître le statut énergétique de l'organisme et d'organiser une réponse adaptée : manger ou au contraire dépenser de l'énergie. Dans le cerveau, l'hypothalamus est reconnu comme une zone importante impliquée dans les mécanismes de régulation du métabolisme énergétique. Dans l'hypothalamus, plusieurs groupes de neurones, appelés « noyaux » sont mobilisés et nous nous sommes intéressés au noyau paraventriculaire (PVN) qui contient plusieurs populations de cellules contrôlant directement le métabolisme. En effet, aux côtés des neurones se trouvent des cellules appelées astrocytes, très nombreuses et dont le rôle était jusque-là essentiellement connu pour être un support à l'activité des neurones, notamment en leur fournissant l'énergie nécessaire pour fonctionner. En combinant des approches de chémogénétique permettant de manipuler directement et spécifiquement l'activité calcique des astrocytes du PVN nous avons pu montrer que la modulation « positive » et « négative » des astrocytes du PVN via l'activation d'un récepteurs chimérique couplé aux protéines Gq ou Gi respectivement se traduit par un contrôle bidirectionnel de l'activité calcique astrocytaire ainsi que de l'activité électriques des neurones voisins. De plus, l'activation d'une protéine Gq dans l'astrocyte produit une élévation des signaux calciques astrocytaires similaire à celle observée au cours de l'obésité. Chez l'animal obèse, l'activation ou l'inhibition des astrocytes du PVN se traduit par une détérioration ou une amélioration respectivement de la balance énergétique, du métabolisme du glucose et de la sensibilité à l'insuline via un mécanisme impliquant le contrôle par l'astrocyte du glutamate extracellulaire. Ce travail démontre un rôle dominant des astrocytes dans le contrôle du métabolisme énergétique.



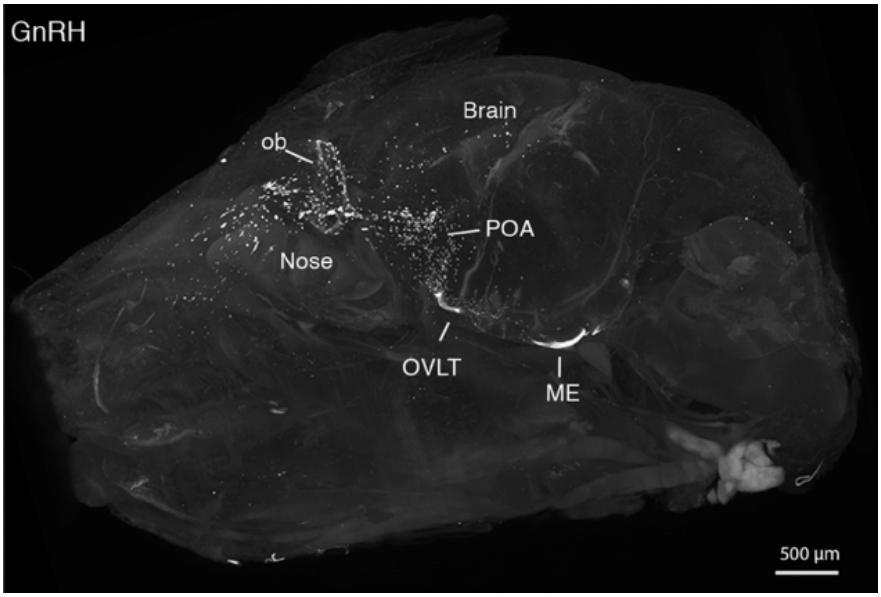
Référence: **Hypothalamic astrocyte control systemic glucose metabolism and energy balance via regulation of extra-synaptic glutamate signaling.** Chao, DHM, Kirchner, MK, … *Li, D, *Martin, C, *Stern, C, and $,*Luquet, HS (2022). Cell Metab 34, 1532-1547 e1536

Metabolism and insulin sensitivity: a new role for astrocytes

The brain permanently records hormonal and nervous signals that allow it to know the energy status of the body and to organize an adapted response: to eat or to spend energy. In the brain, the hypothalamus is recognized as an important area involved in the mechanisms of regulation of energy metabolism. In the hypothalamus, several groups of neurons, called "nuclei", are mobilized, notably the paraventricular nucleus (PVN). The latter contains several populations of cells directly controlling metabolism. Indeed, alongside the neurons are cells called astrocytes, which are very numerous and whose role was previously known to be essentially to support the activity of the neurons, in particular by providing them with the energy necessary to function. By combining chemogenetic approaches allowing to directly and specifically manipulate the calcium activity of PVN astrocytes, we were able to show that the "positive" and "negative" modulation of PVN astrocytes via the activation of a chimeric receptor coupled to Gq or Gi proteins respectively, results in a bidirectional control of astrocytic calcium activity as well as of the electrical activity of the neighboring neurons. Furthermore, activation of a Gq protein in the astrocyte produces an elevation of astrocytic calcium signals similar to that observed during obesity. In obese animals, activation or inhibition of PVN astrocytes results in deterioration or improvement respectively of energy balance, glucose metabolism and insulin sensitivity via a mechanism involving astrocyte control of extracellular glutamate. This work demonstrates a dominant role of astrocytes in the control of energy metabolism.

La minipuberté : une période critique pour le développement du cerveau

La voie de signalisation du monoxyde d'azote (NO) dans les neurones hypothalamiques est impliqué dans la régulation de la sécrétion des neurones à gonadolibérine, ou GnRH, qui contrôlent la reproduction. Nous avons identifié des mutations hétérozygotes perte de fonction de *NOS1* chez des patients présentant une absence de puberté et une infertilité, une condition appelée hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Ces patients présentaient également d'autres phénotypes, notamment une anosmie, une perte d'audition et une déficience intellectuelle. La déficience en *Nos1* chez la souris résulte aussi en une perte l'olfaction, l'audition et la cognition, en plus d'une altération de la reproduction. L'inhibition pharmacologique de la production de NO chez les souris infantiles a révélé une fenêtre temporelle critique au cours de laquelle l'activité de Nos1 façonne la minipuberté, qui est la première activation des gonades induite par la GnRH au cours du développement postnatal et qui se produit dès la deuxième semaine de vie chez l'homme comme chez la souris. Le traitement par NO inhalé à la minipuberté permet de corriger la maturation sexuelle et les déficiences comportementales chez les souris déficientes en *Nos1*. Ce traitement par NO inhalé pendant la fenêtre critique de la minipuberté présente donc un potentiel thérapeutique chez l'humain et pourrait être particulièrement bénéfique aux enfants nés prématurément qui présentent une minipuberté exacerbée et risquent de développer des altérations sensorielles et cognitives plus tard dans la vie. Cette hypothèse est actuellement testée dans un essai clinique conduit dans le cadre du consortium européen miniNO (https://www.minino-project.com).



Légende : Distribution des neurones à GnRH (marquage blanc) qui contrôlent la fonction de reproduction et notamment la première activation de l'axe gonadotrope après la naissance que l'on appelle minipuberté, dans une tête entière de souris rendue transparente par la technique de iDISCO. L'altération de l'activité de ces neurones causes non seulement des troubles de la puberté et de la fertilité, mais aussi des comorbidités mentales et sensorielles.

Référence : *NOS1* mutations cause hypogonadotropic hypogonadism with sensory and cognitive deficits that can be reversed in infantile mice. Chachlaki K, Messina A, Delli V, Leysen V, Maurnyi C, Huber C, Ternier G, Skrapits K, Papadakis G, Shruti S, Kapanidou M, Cheng X, Acierno J, Rademaker J, Rasika S, Quinton R, Niedziela M, L'Allemand D, Pignatelli D, Dirlewander M, Lang-Muritano M, Kempf P, Catteau-Jonard S, Niederländer NJ, Ciofi P, Tena-Sempere M, Garthwaite J, Storme L, Avan P, Hrabovszky E, Carleton A, Santoni F, Giacobini P, Pitteloud N, Prevot V. Sci Transl Med. 2022 Oct 5;14(665):eabh2369.

Identifying minipuberty as a critical period for brain development

The nitric oxide (NO) signalling pathway in hypothalamic neurons plays a key role in the regulation of the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), crucial for reproduction. We identified heterozygous *NOS1* loss-of-function mutations in patients with absent puberty and infertility, a condition named congenital hypogonadotropic hypogonadism. These patients also displayed additional phenotypes including anosmia, hearing loss and intellectual disability. *Nos1* deficiency in mice resulted in dose-dependent defects not only in sexual maturation but also olfaction, hearing and cognition. The pharmacological inhibition of NO production in infantile mice revealed a critical time window during which Nos1 activity shaped minipuberty, which is the first GnRH-driven activation of the gonads during postnatal development that occurs as soon as the second week of life in humans and mouse alike constitutes. Strikingly, inhaled NO treatment at minipuberty rescued both reproductive and behavioural phenotypes in *Nos1*-deficient mice. NO treatment during the minipubertal critical window thus holds therapeutic potential for humans and could particularly be beneficial in infants with premature birth who show exacerbated minipuberty and are at risk of developing sensory and cognitive alterations later in life. This hypothesis is currently under investigation within the framework of the European miniNO consortium (https://www.minino-project.com).



Société des Neurosciences
Université de Bordeaux
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