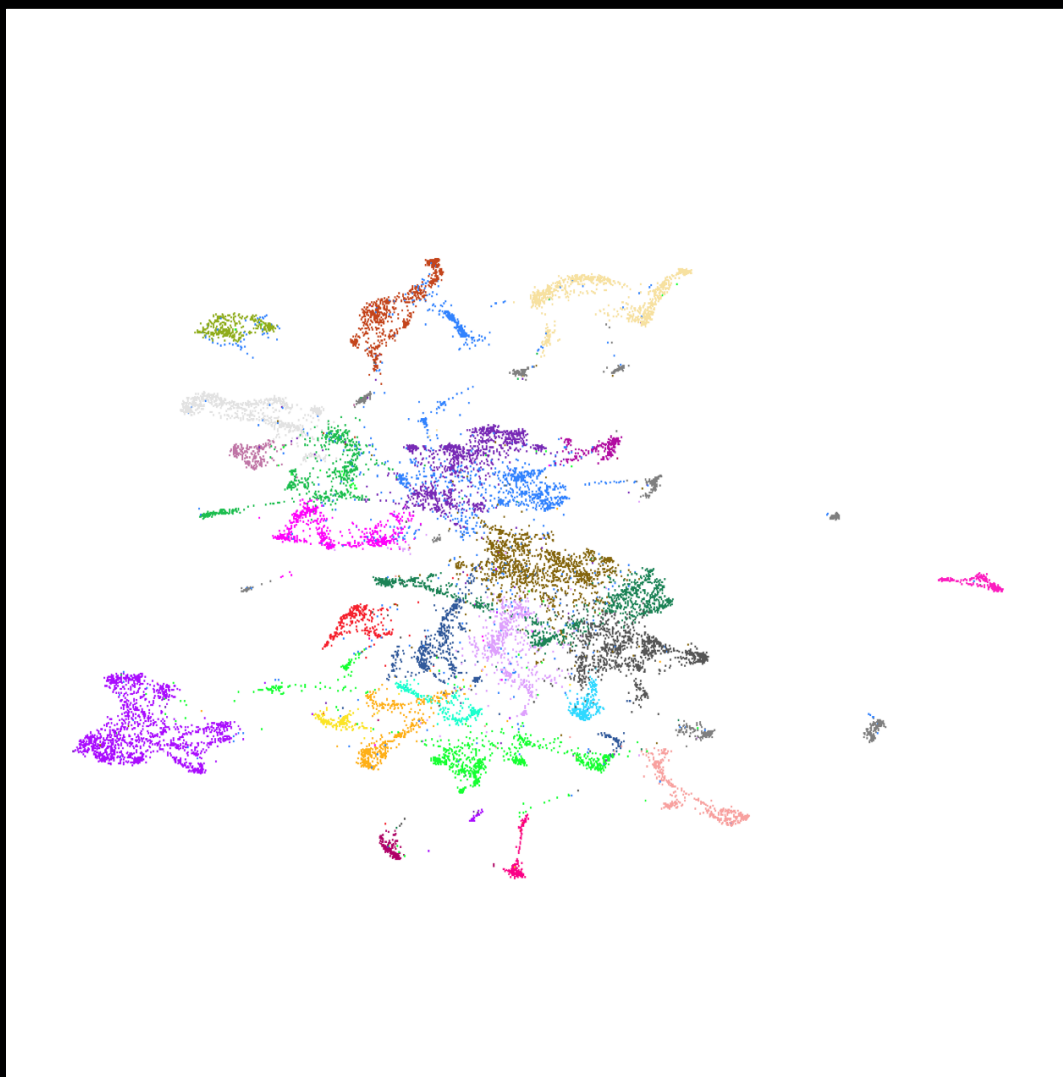


FAITS MARQUANTS 2023



Molecular diversity of neuronal populations in the mouse hypothalamus

Crédit photo : Silvia Melzi

(Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028, CNRS UMR5292)



FAITS MARQUANTS 2023

Pour élaborer ces faits marquants 2023, les membres du Conseil d'Administration de la Société des Neurosciences ont sélectionné quelques publications parmi les plus remarquables dans leurs disciplines respectives. Les magnifiques découvertes présentées ici témoignent de la vitalité des neurosciences françaises et de l'avancement des connaissances dans toutes les branches des neurosciences, grâce aux acteurs et actrices de la recherche en France. Bien d'autres articles auraient mérité d'être dans cet échantillon !

Les membres de la Société des Neurosciences sont invités à envoyer les articles qu'ils ont écrits ou lus, pour une sélection ultérieure, à : info@societe-neurosciences.fr

Sommaire

<i>Détruire pour construire : comment la dégradation cellulaire orchestre le câblage synaptique dans le cerveau en développement.</i>	3
<i>Destroying to build: how cellular degradation orchestrates synaptic wiring in the developing brain.</i>	
Dutta SB et al., Current Biology	
<i>Des mutations de KIF5A, un nouveau gène associé à la SLA, agissent via un gain de fonction toxique dans les motoneurones.</i>	4
<i>Mutated KIF5A, a new gene that has been linked to ALS, acts through a toxic gain of function in the motor neurons.</i>	
Soustelle L et al., Journal of Neuroscience	
<i>La voie de signalisation BMP cible une population de cellules souches neurales à la naissance afin d'assurer l'arrêt de la neurogenèse glutamatergique.</i>	6
<i>The BMP signalling pathway targets a population of neural stem cells at birth to ensure the arrest of glutamatergic neurogenesis.</i>	
Marcy G et al., Science Advances	
<i>Découverte d'un nouveau régulateur de l'inhibition dans le cerveau</i>	8
<i>Discovery of a new regulator of inhibition in the brain</i>	
Piot L et al., Science	
<i>Éclairer le rôle des neurones hubs in vivo au cours du développement cortical</i>	10
<i>Neural Synchrony and the Role of Hub Neurons in Brain Development</i>	
Bollmann Y et al., Nature Neuroscience	
<i>La sérotonine, un neuromodulateur qui pilote la microglie pour façonner les circuits neuronaux.</i>	12
<i>Serotonin, a neuromodulator that drives microglia to shape neuronal circuits.</i>	
Albertini G, D'Andrea I et al., Mol Psychiatry	
<i>Une voie neuronale pour la dépression : de l'amygdale au cortex cingulaire</i>	14
<i>A neuronal path for depression: from the amygdala to the cingular cortex</i>	
Becker LJ et al., Nature Comm	
<i>Comment le cerveau détecte et régule l'inflammation</i>	16
<i>How the brain detects and regulates inflammation</i>	
Jagod F et al., Neuron	
<i>Cartographier les trajectoires de progression de la maladie de Parkinson</i>	18
<i>Charting progression trajectories in Parkinson's disease</i>	
Di Folco C, Couronné R et al., Mov Disord.	
<i>Représentation générale du danger et des réponses défensives spécifiques dans les réseaux neuronaux préfrontaux</i>	20
<i>General danger and specific threat representations in prefrontal neuronal networks</i>	
Martin-Fernandez M et al., Nat Neurosci.	
<i>L'inhibition des neurones à parvalbumine de la substance noire réticulée comme traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson</i>	22
<i>Inhibition of the parvalbumine neurons of the substantia nigra as a treatment of motor symptoms in Parkinson's disease</i>	
Delgado-Zabalza L et al., Cell Rep.	

<i>Un sommeil ouvert sur le monde ?</i>	24
<i>A periscope into the external world during sleep</i>	
Türker B et al., Nat Neurosci.	
<i>Comment les souvenirs des épisodes de vie s'inscrivent-ils à long terme dans le cerveau</i>	26
<i>How life episodes are long time inscribed in the Brain</i>	
Auguste A et al., Prog Neurobiol.	
<i>Comment une hormone ovarienne affecte la plasticité cérébrale dans le syndrome des ovaires polykystiques</i>	28
<i>How does an ovarian hormone affect brain activity and plasticity in Polycystic Ovary Syndrome?</i>	
Barbotin A-L. et al., eBioMedicine	
<i>Le septum, au carrefour de la sécurité et de la peur sociale</i>	30
<i>The septum, a hub for social fear and safety</i>	
Dromard Y et al., Biological Psychiatry	
<i>La grande traversée de l'ocytocine pour calmer la douleur</i>	31
<i>The great journey of oxytocin to alleviate pain</i>	
Iwasaki M et al., Nature Communications	
<i>Rôle du thalamus durant l'apprentissage par essai-erreur révélé par des enregistrements directs chez l'homme.</i>	33
<i>Revealing the role of thalamus during learning through trials and errors in humans.</i>	
Collomb-Clerc A et al., Nature Communications	
<i>Les manchots à jugulaire : les maîtres de la microsieste</i>	35
<i>Chinstrap Penguins: Masters of Microsleeps</i>	
Libourel P-A et al., Nature	
<i>Un nouveau contrôle intuitif de prothèse permet à des amputés d'attraper des objets comme avec un bras valide en réalité virtuelle</i>	37
<i>Intuitive movement-based prosthesis control enables arm amputees to reach naturally in virtual reality</i>	
Segas E et al., eLife	
<i>La diversité neuronale intrinsèque atténue la volatilité dynamique des réseaux de neurones</i>	39
<i>Intrinsic neural diversity quenches the dynamic volatility of neural networks</i>	
Hutt A. et al., Proceedings of National Academy of Sciences	
<i>Un modèle géométrique de plasticité synaptique</i>	40
<i>A geometric model of synaptic plasticity</i>	
Rodrigues YE et al., eLife	
<i>Mécanismes neuronaux permettant de mesurer le temps de façon flexible</i>	42
<i>The neural basis of flexibility in timing tasks</i>	
Beiran M, Meirhaeghe N et al., Neuron	

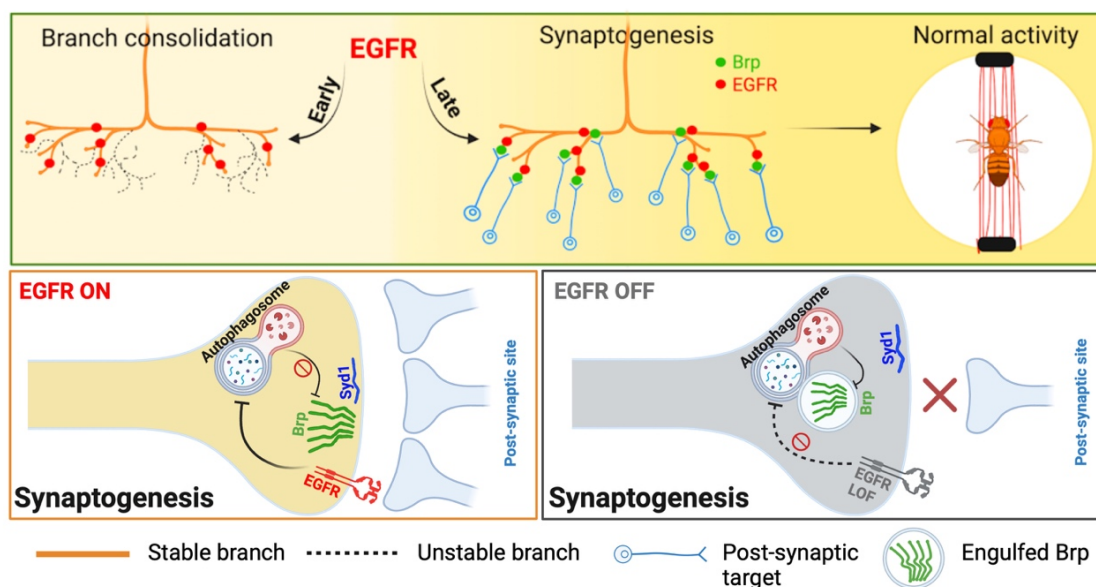
Dutta SB, Linneweber GA, Andriatsilavo M, Hiesinger PR, Hassan BA
EGFR-dependent suppression of synaptic autophagy is required for neuronal circuit development.
Curr Biol. 2023 Feb 6;33(3):517-532.e5. doi: 10.1016/j.cub.2022.12.039. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36640763.

Détruire pour construire : comment la dégradation cellulaire orchestre le câblage synaptique dans le cerveau en développement.

L'établissement de connexions neuronales implique la stabilisation de branches axonales dynamiques sur les sites de formation des synapses. Les modèles actuels proposant la coordination de la ramification axonale et de la synaptogenèse nécessitent l'implication de régulateurs moléculaires agissant localement avec une spécificité temporelle. En utilisant la formation des synapses dans le système visuel de la drosophile *Drosophila melanogaster* comme modèle, nous avons découvert un rôle essentiel pour l'activité du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), localement dans les branches axonales présynaptiques, au cours de deux périodes distinctes dans la régulation du développement du circuit. L'EGFR agit au début comme un indice permissif pour la régulation de la ramification axonale primaire en régulant le cytosquelette d'actine, et séparément, plus tard, pour empêcher la dégradation autophagique de la protéine Bruchpilot (Brp) de la zone active synaptique au niveau des terminaux pré-synaptiques. L'absence de ce contrôle spatio-temporel local entraîne une augmentation des terminaisons axonales et une diminution des synapses, suivie d'une perte des cibles post-synaptiques et d'une perturbation du comportement de fixation des objets visuels. Notre étude identifie un mécanisme moléculaire limité dans le temps, crucial pour relier la ramification axonale et la stabilisation synaptique, contribuant ainsi à la spécificité du câblage synaptotrope.

Destroying to build: how cellular degradation orchestrates synaptic wiring in the developing brain.

The establishment of neuronal connections involves stabilizing dynamic axonal branches at synapse formation sites. Current models proposing the coordination of axonal branching and synaptogenesis necessitate the involvement of molecular regulators with acting locally with temporal specificity. Using synapse formation in the fruit fly *Drosophila melanogaster* visual system as a model, we discovered an essential role for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activity, locally in presynaptic axonal branches, during two distinct time frames in regulating circuit development. EGFR acts early as a permissive cue for primary axonal branching regulation through regulating the actin cytoskeleton, and separately, later to prevent autophagic degradation of the synaptic active zone protein Bruchpilot (Brp) at pre-synaptic terminals. Lack of this local spatiotemporal control leads to increased axon terminals and decreased synapses, followed by loss of post-synaptic targets and disrupted in visual object fixation behavior. Our study identifies a temporally restricted molecular mechanism crucial for linking axonal branching and synaptic stabilization, contributing to synaptotropic wiring specificity.



Soustelle, L., Aimond, F., López-Andrés, C., Brugiotti, V., Raoul, C., & Layalle, S.
ALS-Associated KIF5A Mutation Causes Locomotor Deficits Associated with Cytoplasmic Inclusions,
Alterations of Neuromuscular Junctions, and Motor Neuron Loss.
Journal of Neuroscience, 43(47), 8058-8072. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0562-23.2023>.

Des mutations de KIF5A, un nouveau gène associé à la SLA, agissent via un gain de fonction toxique dans les motoneurones.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative incurable qui affecte les motoneurones. Parmi les patients, 10% ont une origine familiale à cause de mutations identifiées dans une trentaine de gènes. Récemment, chez les malades atteints de SLA des mutations dans le gène KIF5A, ont été identifiées faisant de KIF5A un nouveau gène impliqué dans la maladie. KIF5A code pour une kinésine majoritairement exprimée dans les neurones et qui assure le transport antérograde de différents cargos. Afin de comprendre comment des mutations de KIF5A aboutissent à la mort des motoneurones, nous avons développé un modèle *Drosophile* basé sur l'expression de KIF5A mutée spécifiquement dans les motoneurones. Cette étude montre que les larves de *Drosophile* qui expriment KIF5A mutée ont une locomotion altérée avec un phénotype de paralysie postérieure, caractéristique de défauts de transport axonal. Au niveau des jonctions neuromusculaires, la longueur des branches axonales ainsi que le nombre de zones actives sont réduits. Une diminution drastique de la neurotransmission a aussi été observée. L'analyse de la distribution des mitochondries, un cargo connu de KIF5A, montre que les mitochondries forment des agrégats dans les corps cellulaires des motoneurones, sont parsemées dans les axones et absentes des jonctions neuromusculaires. De plus, l'expression de KIF5A mutée entraîne la perte de motoneurones dans le système nerveux central de la larve. Nous avons également montré que l'expression de KIF5A mutée uniquement dans les motoneurones au stade adulte diminue les capacités motrices et réduit l'espérance de vie des *Drosophiles*. Finalement, KIF5A mutée forme de nombreuses inclusions cytoplasmiques dans les motoneurones qui sont capables de recruter la protéine GFP cytoplasmique ainsi qu'un marqueur membranaire des membranes neuronales. Ainsi, les mutations de KIF5A sont associées à un gain de fonction toxique.

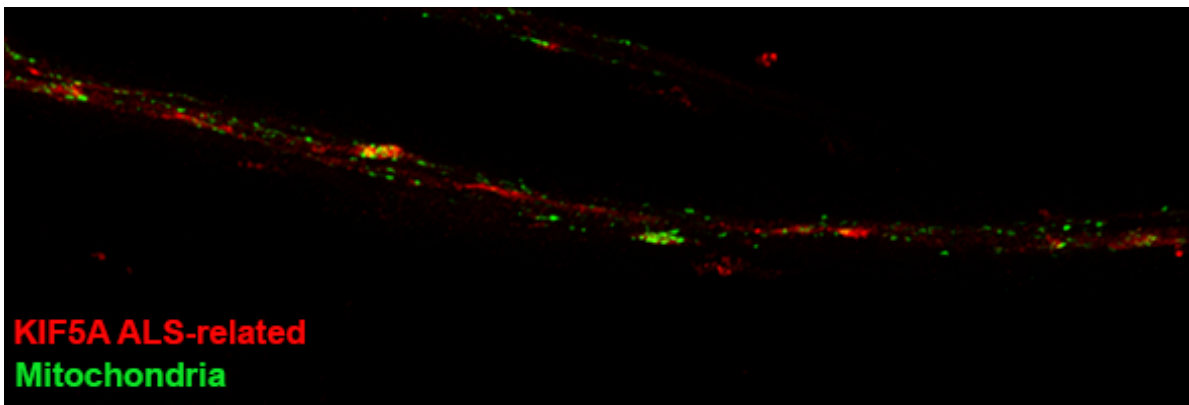
Dans l'ensemble, ce modèle *Drosophile* récapitule les principaux phénotypes observés chez les patients SLA et démontre que les mutations de KIF5A liées à la SLA engendrent un gain de fonction toxique pour les motoneurones.

Mutated KIF5A, a new gene that has been linked to ALS, acts through a toxic gain of function in the motor neurons.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an incurable neurodegenerative disease that affects motor neurons. Approximately 10% of ALS patients have a familial origin, which is attributed to mutations found in about thirty genes. Recently, mutations in the KIF5A gene have been discovered in ALS patients, thus implicating KIF5A as a new gene associated with the disease. KIF5A encodes a kinesin that is mainly expressed in neurons and plays a role in the transport of various cargo in anterograde direction. To understand how mutations in KIF5A lead to the death of motor neurons, we developed a *Drosophila* model that specifically expresses mutated KIF5A in motor neurons.

This study shows that *Drosophila* larvae that express mutated KIF5A exhibit impaired locomotion with a posterior paralysis phenotype, which is indicative of axonal transport defects. Additionally, the length of axonal branches and the number of active zones at neuromuscular junctions are reduced. Furthermore, a significant decrease in neurotransmission was observed. Examination of the distribution of mitochondria, which are known to be transported by KIF5A, revealed that they aggregate in the cell bodies of motor neurons, are dispersed throughout axons, and are not present at neuromuscular junctions. In addition, mutated KIF5A expression leads to the loss of motor neurons in the larval central nervous system. We have also demonstrated that the expression of mutated KIF5A solely in motor neurons during adulthood reduces motor capacity and shortens the lifespan of *Drosophila*. Furthermore, mutant KIF5A forms multiple cytoplasmic inclusions in motor neurons, which can recruit the cytoplasmic GFP protein and a marker from neuronal membranes. Therefore, mutations in KIF5A are associated with a toxic gain of function. Overall, this

Drosophila model recapitulates the main phenotypes observed in ALS patients and demonstrates that ALS-related KIF5A mutations induce a toxic gain of function in motor neurons.



Légende : L'expression de la protéine mutante KIF5A associée à la SLA dans les motoneurones de Drosophile provoque la formation d'agrégats de mitochondries visualisées ici en vert dans les axones. La protéine mutante KIF5A forme elle aussi des agrégats (en rouge).

Marcy G, Foucault L, Babina E, Capeliez T, Texeraud E, Zweifel S, Heinrich C, Hernandez-Vargas H, Parras C, Jabaudon D, Raineteau O.

Single-cell analysis of the postnatal dorsal V-SVZ reveals a role for Bmpr1a signaling in silencing pallial germinal activity.

Sci Adv. 2023 May 5;9(18):eabq7553. doi: 10.1126/sciadv.abq7553. Epub 2023 May 5. PMID: 37146152

La voie de signalisation BMP cible une population de cellules souches neurales à la naissance afin d'assurer l'arrêt de la neurogenèse glutamatergique.

Dans le cerveau, la région bordant les ventricules latéraux abrite des cellules souches tout au long de la vie. Cette région, appelée zone-sous-ventriculaire (SVZ), est la principale région germinale postnatale. Elle est héritée de la période embryonnaire durant laquelle ces cellules souches neurales (CSNs) produisent des neurones inhibiteurs (GABAergiques) provenant des régions germinales ventrales appelées sous-palliales, mais aussi des neurones excitateurs (glutamatergiques) produits dans des régions plus dorsales appelées régions palliales. Après la naissance, la neurogenèse GABAergique persiste, tandis que la neurogenèse glutamatergique décline rapidement.

Nous avons utilisé une approche de séquençage de l'ARN de cellules uniques associée à une approche de transcriptomique spatiale afin d'élucider les mécanismes moléculaires orchestrant cette différence de dynamique. Nos résultats révèlent que l'arrêt de la neurogenèse glutamatergique est provoqué par l'entrée en état de quiescence profond (dormance) des CSNs palliales, alors que les CSNs sous-palliales restent prêtes à être activées. Cet état de quiescence est caractérisé par une activité transcriptionnelle réduite ainsi qu'une expression spécifique de la protéine Hopx. Une analyse plus poussée suggère l'implication de la voie de signalisation BMP via le récepteur Bmpr1a dans l'induction de cet état de quiescence profonde, ainsi qu'un rôle de la protéine Hopx dans l'intégration de ce signal. Enfin des expériences *in vivo* confirment ces analyses transcriptionnelles en montrant qu'une activation du récepteur Bmpr1a ou une surexpression de Hopx, réduisent l'activité germinale des CSNs palliales à la naissance ainsi que la migration et la différenciation des neurones qu'elles produisent, alors qu'une inhibition de l'activité de ce récepteur résulte en un phénotype inverse.

Dans leur ensemble, nos résultats représentent la première caractérisation de la SVZ postnatale dorsale à l'aide d'une approche de séquençage de l'ARN de cellules uniques. En permettant une comparaison directe des CSNs palliales et sous-palliales, notre travail élucide les événements qui aboutissent à la fermeture rapide de la période de neurogenèse glutamatergique tandis que la neurogenèse GABAergique persiste tout au long de la vie. En particulier, la forte expression de Bmpr1a et de la protéine Hopx dans les CSNs palliales semblent jouer un rôle clé dans la coordination de l'induction de la quiescence et de l'inhibition de la différenciation neuronale, contribuant à l'arrêt rapide de l'activité germinale palliale à la naissance.

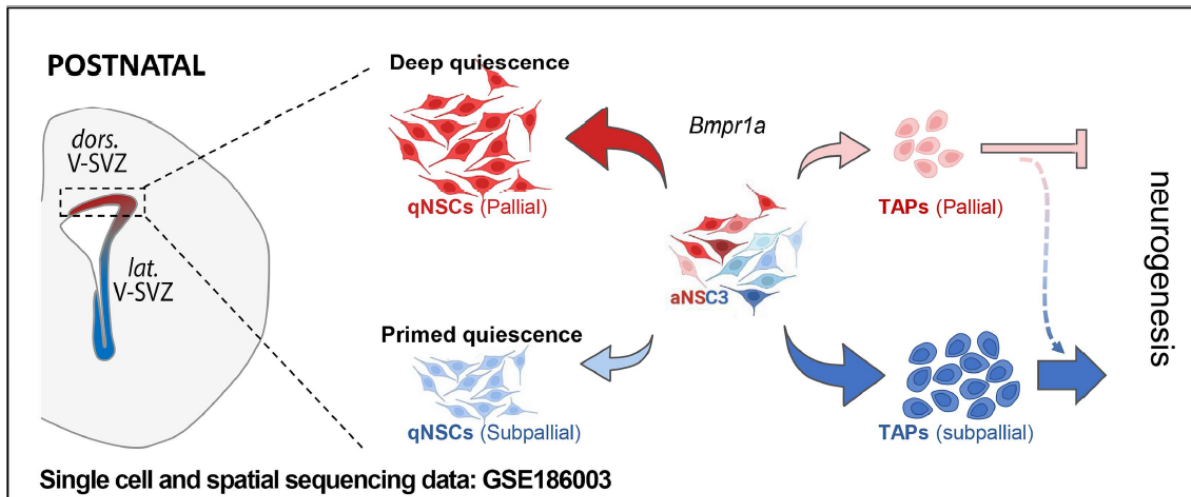
The BMP signalling pathway targets a population of neural stem cells at birth to ensure the arrest of glutamatergic neurogenesis.

In the brain, the region bordering the lateral ventricles is home to neural stem cells. This region, known as the ventricular-subventricular zone (V-SVZ), is the main postnatal germinal region. It is inherited from the embryonic period during which these neural stem cells (NSCs) produce inhibitory neurons (GABAergic) from ventral germinal regions called subpallial regions, but also excitatory neurons (glutamatergic) produced in more dorsal regions called pallial regions. After birth, GABAergic neurogenesis persists, while glutamatergic neurogenesis declines rapidly.

We combined single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics approaches to elucidate the molecular mechanisms orchestrating this difference in dynamics. Our results reveal that the arrest of glutamatergic neurogenesis is due to the pallial NSCs entering a deep state of quiescence, while subpallial NSCs remain ready to be activated. This state of quiescence is characterised by reduced transcriptional activity and Hopx protein expression. Further analysis suggests the involvement of the BMP signalling pathway via the Bmpr1a receptor in the induction of deep quiescence, as well as a role for Hopx in the integration of this signal. Finally, gain- and loss-of-function experiments confirm these transcriptional analyses, showing that activation of the Bmpr1a receptor or overexpression of Hopx reduces the germinal activity of pallial NSCs at birth, as well as

the migration and differentiation of the neurons they produce, whereas inhibition of the activity of this receptor results in an opposite phenotype.

Taken together, our results represent the first characterisation of postnatal dorsal V-SVZ using a single-cell RNA sequencing approach. By allowing a direct comparison of pallial and subpallial NSCs, our work elucidates the events that lead to the rapid closure of the glutamatergic neurogenesis period while GABAergic neurogenesis persists throughout life. In particular, the high expression of *Bmpr1a* and *Hopx* protein in pallial NSCs appears to play a key role in coordinating the induction of quiescence and the inhibition of neuronal differentiation, contributing to the rapid decline of pallial germinal activity at birth.



Graphical abstract summarizing the main findings of this study. Dors V-SVZ, lat V-SVZ: dorsal and lateral ventricular-subventricular zone, respectively. Neural stem cells (NSCs) of pallial and subpallial origin reside within the V-SVZ. *Bmpr1a* signalling is prevalent in pallial NSCs and induce their entrance into deep quiescence and an inhibition of differentiation of the neurons they produce. This results in a rapid decline of pallial germinal activity, while subpallial one persists.

Piot L, Heroven C, Bossi S, Zamith J, Malinauskas T, Johnson C, Wennagel D, Stroebel D, Charrier C, Aricescu AR*, Mony L*, Paoletti P*

GluD1 binds GABA and controls inhibitory plasticity.

Science. 2023 Dec 22;382(6677):1389-1394. doi: 10.1126/science.adf3406. Epub 2023 Dec 7

Découverte d'un nouveau régulateur de l'inhibition dans le cerveau

Dans le cerveau, les neurones communiquent entre eux au niveau de synapses, point de jonction entre un neurone pré-synaptique et un neurone post-synaptique. Une synapse excitatrice déclenche la création d'un message nerveux sous forme de courant électrique si des récepteurs à sa surface fixent un neurotransmetteur excitateur présent dans l'espace inter-neuronal, le plus souvent du glutamate. Une synapse inhibitrice empêche au contraire cette excitation neuronale lorsque le GABA, neurotransmetteur inhibiteur, se lie aux récepteurs du GABA. Ainsi, les familles des récepteurs au glutamate (iGluRs) et au GABA (GABA_ARs), très distinctes d'un point de vue structurel et évolutif, ont longtemps été considérées comme ayant des rôles opposés.

Or, il a récemment été mis en évidence que le récepteur GluD1, membre de la famille des iGluRs, est localisé préférentiellement aux synapses inhibitrices, orchestrant la formation et le maintien de celles-ci (Fossati et al., Neuron 2019). Intriguées par cette particularité, nos équipes (Institut de Biologie de l'ENS, Paris, et le Laboratoire de Biologie Moléculaire de Cambridge, Royaume-Uni) se sont penchées sur ce récepteur encore peu compris.

Nous avons alors découvert que ce récepteur appartenant à la famille emblématique des connexions excitatrices lie en réalité le GABA. Sa localisation aux synapses inhibitrices, où le GABA atteint de fortes concentrations lors de sa libération par le neurone pré-synaptique, prend alors tout son sens.

En étudiant ces récepteurs dans leur contexte physiologique, à la synapse inhibitrice, nous avons mis en évidence leur rôle dans le contrôle de l'efficacité de la synapse inhibitrice. En effet, lorsque GluD1 est activé par la présence de GABA, la synapse inhibitrice voit son efficacité augmenter. Cela se traduit par une réponse inhibitrice plus importante qui perdure pendant des dizaines de minutes (on parle alors de plasticité synaptique). Ainsi, GluD1 est un régulateur clé de la neurotransmission inhibitrice rapide.

Cette étude donne ainsi de nouvelles clés de compréhension des connexions inhibitrices dans le cerveau, bousculant les frontières établies entre les deux grands modes de la neurotransmission. Des altérations dans le gène humain codant pour GluD1 étant retrouvées dans un certain nombre de troubles neuro-développementaux (comme les troubles du spectre autistique) et maladies psychiatriques (comme la schizophrénie), elle ouvre également la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques pour lutter contre les déséquilibres entre transmission neuronales excitatrice et inhibitrice associés à ces pathologies.

Discovery of a new regulator of inhibition in the brain

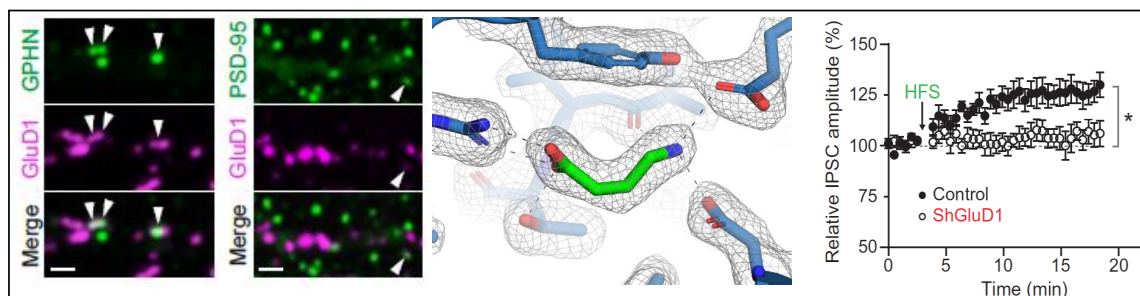
In the brain, neurons communicate with each other at synapses, the junctions between a pre-synaptic neuron and a post-synaptic neuron. An excitatory synapse triggers the generation of a nerve signal in the form of an electric current if receptors on its surface bind to an excitatory neurotransmitter present in the inter-neuronal space, most commonly glutamate. In contrast, an inhibitory synapse prevents this neuronal excitation when the inhibitory neurotransmitter GABA binds to GABA receptors. Thus, the families of glutamate receptors (iGluRs) and GABA receptors (GABA_ARs), which are structurally and evolutionarily distinct, have long been considered to have opposing roles.

However, it has recently been revealed that the GluD1 receptor, a member of the iGluR family, is preferentially located at inhibitory synapses, orchestrating their formation and maintenance (Fossati et al., Neuron 2019). Intrigued by this peculiarity, our teams (Institut de Biologie de l'ENS, Paris, and the Molecular Biology Laboratory at Cambridge, United Kingdom) sought to better understand this still poorly characterized receptor.

We discovered that this receptor belonging to the iconic excitatory iGluR family actually binds GABA. Its localization at inhibitory synapses, where GABA reaches high concentrations upon release by the pre-synaptic neuron, then makes perfect sense.

By studying these receptors in their physiological context, at the inhibitory synapse, we have demonstrated their role in controlling the efficiency of the inhibitory synapse. Indeed, when GluD1 is activated by the presence of GABA, the inhibitory synapse experiences an increase in efficiency. This results in a larger inhibitory response that persists for tens of minutes (referred to as synaptic plasticity). Therefore, GluD1 is a key regulator of rapid inhibitory neurotransmission.

This study provides new insights into inhibitory connections in the brain, challenging established boundaries between the two major modes of neurotransmission. Since alterations in the human gene encoding GluD1 are found in a number of neurodevelopmental disorders (such as autism spectrum disorders) and psychiatric diseases (such as schizophrenia), it also opens the door to new therapeutic approaches to address imbalances between excitatory and inhibitory neuronal transmission associated with these pathologies.



Légende. Gauche : GluD1 se localise préférentiellement aux synapses inhibitrices. Milieu : Structure atomique du site de liaison du GABA sur GluD1. Droite : GluD1 contrôle l'efficacité de la transmission inhibitrice.

Left: GluD1 is preferentially localized at inhibitory synapses. Middle: Atomic structure of the GABA binding site on GluD1. Right: GluD1 controls the efficiency of inhibitory transmission.

Bollmann Y, Modol L, Tressard T, Vorobyev A, Dard R, Brustlein S, Sims R, Bendifallah I, Leprince E, de Sars V, Ronzitti E, Baude A, Adesnik H, Picardo MA, Platel JC, Emiliani V, Angulo-Garcia D, Cossart R. *Prominent in vivo influence of single interneurons in the developing barrel cortex.* **Nat Neurosci.** 2023 Sep;26(9):1555-1565. doi: 10.1038/s41593-023-01405-5. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37653166

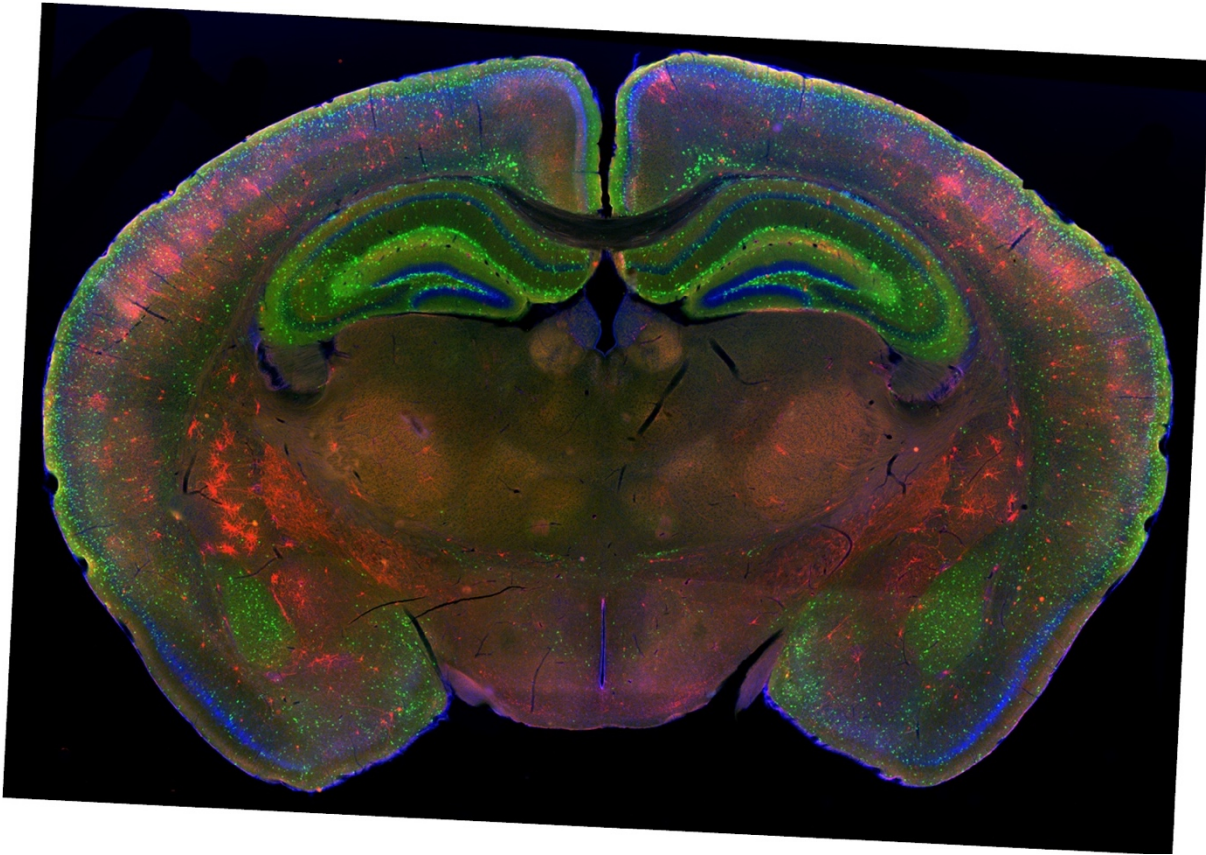
Éclairer le rôle des neurones hubs in vivo au cours du développement cortical

Une des caractéristiques du cerveau en développement est de produire des périodes de synchronisation de l'activité neuronale de façon répétée. Ces activités synchrones spontanées jouent un rôle crucial dans la mise en place des circuits neuronaux, il est donc important d'en comprendre les mécanismes. Il y a plus de dix ans, un article de notre équipe, publié dans Science (Bonifazi et al. 2009) démontrait l'existence d'une population éparsée de neurones hubs hyperconnectés, orchestrant l'activité neuronale in vitro au cours du développement postnatal précoce. Depuis, nous sommes parvenus à identifier l'origine développementale (Picardo et al. 2011), les propriétés cellulaires (Villette et al. 2016), ainsi que le devenir de ces neurones hubs dans le cerveau adulte (Bocchio et al. 2020), mais il restait encore à établir leur rôle in vivo, chez l'animal éveillé. La validation in vivo de ces résultats in vitro représentait un défi sur le plan expérimental qui a dû attendre le développement de méthodes optiques pour enregistrer et manipuler l'activité neuronale in vivo. Grâce à une collaboration avec l'équipe du Dr Emiliani à l'Institut de la Vision, experte mondiale dans l'optogénétique et le façonnage holographique de la lumière, nous avons eu l'opportunité sans précédent de sonder l'existence et la fonction de ces neurones hubs in vivo. En utilisant de tels outils, en particulier l'imagerie calcique, l'analyse mathématique de la connectivité neuronale et la stimulation optique holographique, nous montrons que les neurones GABAergiques (le GABA étant le neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau adulte) influencent de façon individuelle la synchronisation de l'activité corticale chez le souriceau non anesthésié. Cette influence est principalement inhibitrice et augmente plus les neurones sont fonctionnellement connectés. Ainsi les neurones hubs GABAergiques le plus connectés ont un impact prépondérant sur la dynamique neuronale. Nous montrons également que ces neurones hubs sont fortement modulés par les entrées sensorielles. Ainsi, nous proposons que les neurones hubs GABAergique contribuent à l'adaptation de l'inhibition locale aux entrées sensorielles externes. Autrement dit, ces neurones joueraient un rôle central dans le calibrage des circuits corticaux internes en développement selon les signaux environnementaux reçus. Les hubs sont donc les pivots d'un bon développement cérébral et des portes de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement.

Neural Synchrony and the Role of Hub Neurons in Brain Development

One of the characteristics of the developing brain is to produce repeated periods of synchronization of neuronal activity. These spontaneous synchronous activities play a crucial role in the establishment of neural circuits, so it is important to understand their mechanisms. More than ten years ago, an article by our team, published in Science (Bonifazi et al. 2009), demonstrated the existence of a sparse population of hyperconnected hub neurons, orchestrating neuronal activity in vitro during early postnatal development. Since then, we have been able to identify the developmental origin (Picardo et al. 2011), the cellular properties (Villette et al. 2016), as well as the fate of these hub neurons in the adult brain (Bocchio et al. 2020), but their role in vivo, in the awake animal, had yet to be established. The in vivo validation of these in vitro results represented an experimental challenge that had to wait for the development of optical methods to record and manipulate neuronal activity in vivo. Thanks to a collaboration with Dr. Emiliani's team at the Institut de la Vision, a world expert in optogenetics and holographic shaping of light, we had the unprecedented opportunity to probe the existence and function of these hub neurons in vivo. Using such tools, particularly calcium imaging, mathematical analysis of neuronal connectivity, and holographic optical stimulation, we show that GABAergic neurons (GABA being the inhibitory neurotransmitter in the adult brain) individually influence the synchronization of cortical activity in the non-anesthetized mouse. This influence is primarily inhibitory and increases as the neurons are more functionally connected. Thus, the most connected GABAergic hub neurons have a predominant impact on neuronal dynamics. We also show that these hub neurons are strongly modulated by sensory inputs. Therefore, we propose that GABAergic hub

neurons contribute to the adaptation of local inhibition to external sensory inputs. In other words, these neurons would play a central role in calibrating developing internal cortical circuits according to the environmental signals received. Hubs are thus the pivots of proper cerebral development and gateways to susceptibility to neurodevelopmental disorders."



Albertini G*, D'Andrea I*, Druart M, Béchade C, Nieves-Rivera N, Etienne F, Le Magueresse C, Rebsam A, Heck N, Maroteaux L, Roumier A. *equal contribution

Serotonin sensing by microglia conditions the proper development of neuronal circuits and of social and adaptive skills.

Mol Psychiatry. 2023 Jun;28(6):2328-2342. doi: 10.1038/s41380-023-02048-5. Epub 2023 May 22.

La sérotonine, un neuromodulateur qui pilote la microglie pour façonner les circuits neuronaux.

La sérotonine est un neuromodulateur qui facilite la plasticité synaptique et l'apprentissage et qui régule la maturation des réseaux neuronaux. Chez l'homme, des anomalies du système sérotoninergique ont été associées à l'autisme et à l'anxiété, suggérant un lien avec le neurodéveloppement atypique ou des troubles psychiatriques. Chez la souris, plusieurs études ont montré que des variations du niveau de sérotonine pendant le développement postnatal peuvent perturber la formation des cartes sensorielles et altérer durablement le comportement. Certains mécanismes impliquant des récepteurs neuronaux de la sérotonine sont connus, mais nous nous sommes intéressés ici au rôle potentiel de la microglie en tant qu'intermédiaire dans les effets de la sérotonine. En effet, la microglie, qui est aussi un acteur clé de la formation et du raffinement des circuits, exprime des récepteurs de la sérotonine du type 5-HT_{2B}, et son action pourrait donc être contrôlée en partie par ce neuromodulateur.

Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle murin permettant d'invalider le gène codant 5-HT_{2B} dans la microglie et donc de perturber sa détection de la sérotonine, à partir de la naissance ou de P30 (fin de l'adolescence). Nous avons ainsi montré que si les cellules microgliales ne détectent pas correctement la sérotonine pendant la période néonatale, leur morphologie est altérée et on observe un excès de synapses ou d'axones dans des régions connues pour subir normalement un élagage synaptique. De plus les souris mutantes sont moins sociables, plus stressées par la nouveauté, et ont des comportements moins flexibles, ce qui rappelle des traits rencontrés dans l'autisme ou des désordres psychiatriques. Afin de vérifier que les défauts comportementaux sont la conséquence d'altérations développementales, nous avons étudié le comportement de souris invalidées pour 5-HT_{2B} dans la microglie à partir de P30, donc une fois que la plupart des circuits sont stabilisés : dans ce cas, les défauts sus-mentionnés ne sont pas observés.

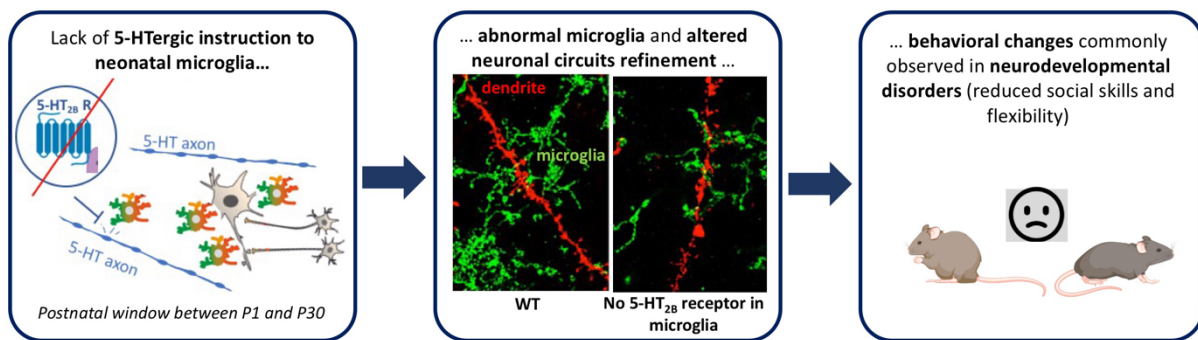
En résumé, notre travail montre que la détection de la sérotonine par la microglie, pendant une période comprise entre la naissance et la fin de l'adolescence, est importante pour le développement normal du cerveau. Il met ainsi en évidence un lien entre deux facteurs, la sérotonine et la microglie, connus pour leurs rôles dans le façonnage des circuits, et suggère que des altérations de cette communication peuvent contribuer à l'émergence de troubles neurodéveloppementaux.

Serotonin, a neuromodulator that drives microglia to shape neuronal circuits.

Serotonin is a neuromodulator that facilitates synaptic plasticity and learning, and regulates the maturation of neuronal networks. In humans, abnormalities in the serotonin system have been associated with autism and anxiety, suggesting a link with atypical neurodevelopment or psychiatric disorders. In mice, several studies have shown that variations in serotonin levels during postnatal development can disrupt the formation of sensory maps and permanently alter behavior. Some mechanisms involving neuronal serotonin receptors are known, but here we focused on the potential role of microglia in mediating the effects of serotonin. Indeed, microglia, which are also key players in circuit formation and refinement, express serotonin receptors of the 5-HT_{2B} subtype, and their action could therefore be controlled in part by serotonin. To test this hypothesis, we have used a mouse model in which the gene encoding 5-HT_{2B} is invalidated in microglia, thus disrupting their serotonin detection, from birth or P30 (late adolescence) onwards. Thereby, we have shown that if microglia fail to detect serotonin correctly during the neonatal period, their morphology is altered and there is an excess of synapses or axons in regions known to undergo synaptic pruning. In addition, mutant mice are less sociable, more stressed by novelty, and have less flexible behaviors, reminiscent of traits found in autism or psychiatric disorders. In order to verify that behavioral defects are the consequence of developmental alterations, we studied the behavior of mice invalidated for 5-HT_{2B} in

microglia from P30 – instead of P0 – onwards, i.e. once most of the circuitry has stabilized: in this case, the aforementioned defects are not observed.

In summary, this work shows that the detection of serotonin by microglia, during a time-window between birth and late adolescence, is important for normal brain development. It thus highlights a link between two factors, serotonin and microglia, known for their roles in shaping circuitry, and suggests that alterations in this communication could contribute to the emergence of neurodevelopmental disorders.



Légende : L'absence précoce de récepteurs 5-HT_{2B} pour la sérotonine sur la microglie perturbe le raffinement postnatal des circuits neuronaux, et induit des comportements (défauts de sociabilité et de flexibilité) que l'on retrouve dans de nombreuses pathologies neurodéveloppementales ou des neuroatypies.

Legend: The early absence of 5-HT_{2B} serotonin receptors on microglia disrupts the postnatal refinement of neural circuits, and induces behavioral deficits in sociability and flexibility found in many neurodevelopmental disorders or atypia.

Becker L.J., Fillinger C., Waegaert R., Journée S.H., Hener, P., Ayazgok B., Humo M., Karatas M., Thouaye M, Gaikwad M., Degiorgis L., des Neiges Santin M., Mondino M., Barrot M., Ibrahim EC., Turecki G., Belzeaux R., Veinante P., Harsan L.A., Hugel S., Lutz PE* , Yalcin I*.

The basolateral amygdala-anterior cingulate pathway contributes to depression-like behaviors and comorbidity with chronic pain behaviors in male mice.

Nature Comm, 14:2198. <https://www-nature-com.insb.bib.cnrs.fr/articles/s41467-023-37878-y>

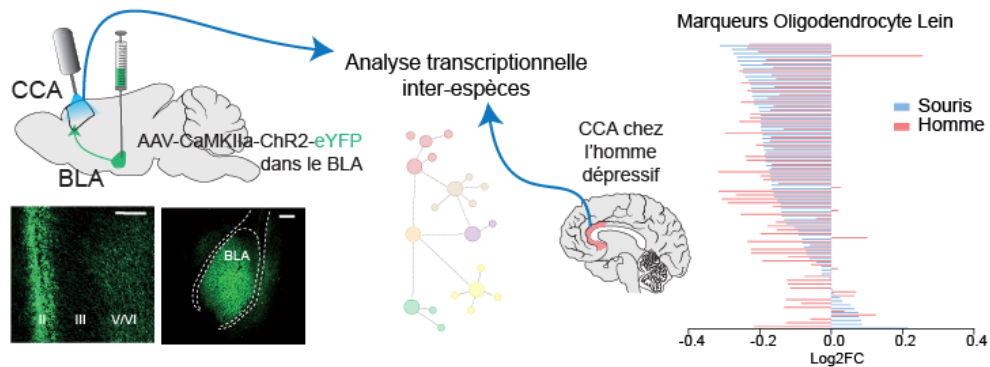
Une voie neuronale pour la dépression : de l'amygdale au cortex cingulaire

La douleur chronique est fréquemment associée à des troubles anxieux et dépressifs. Des études d'imagerie réalisées chez l'Homme mettent en évidence un certain nombre de similitudes dans les structures cérébrales impliquées dans la douleur chronique et les troubles de l'humeur. Les patients souffrant de ces pathologies présentent une activation anormale d'une région antérieure du cerveau, le cortex cingulaire antérieur (CCA). Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés aux mécanismes menant à cette activation excessive du CCA. Dans un premier temps, nous avons montré chez la souris que les neurones situés dans l'amygdale basolatérale (BLA) et projetant au CCA étaient hyperactifs dans un modèle de dépression induite par une douleur chronique. De plus, l'inhibition de la connexion entre ces deux structures, appelée voie BLA-CCA, permet de supprimer les comportements de types dépressifs induits par la douleur chronique. De façon complémentaire, l'activation de la voie BLA-CCA est suffisante pour induire des comportements de type dépressif. Ces effets sont associés à des changements d'expression de gènes dans le CCA qui ressemblent fortement aux modifications transcriptomiques que nous avons observées dans une étude menée précédemment chez l'homme, chez des patients dépressifs, dans la même structure cérébrale. Parmi les modifications les plus importantes, une diminution drastique de l'expression de gènes impliqués dans la myélinisation était particulièrement conservée entre la souris et l'Homme. Outre la diminution de l'expression des gènes liés à la myélinisation, une augmentation de l'expression du gène *Sema4a*, agissant comme un inhibiteur de la myélinisation, était également observée. Afin de tester le rôle causal de ce gène dans l'émergence de comportements dépressifs, nous avons bloqué son expression dans le CCA chez la souris, avant de procéder à l'activation de la voie BLA-CCA. Ceci a permis de prévenir le développement de comportements de type dépressif, montrant ainsi que *Sema4a* joue un rôle pivot dans leur mise en place. Pris dans leur ensemble, ces résultats mettent en évidence le rôle critique de la voie BLA-CCA dans la comorbidité entre douleur chronique et dépression. En combinant des données obtenues chez l'Homme et chez l'animal, cette étude identifie des mécanismes moléculaires qui sous-tendent une perturbation de l'humeur et sont conservés entre les deux espèces.

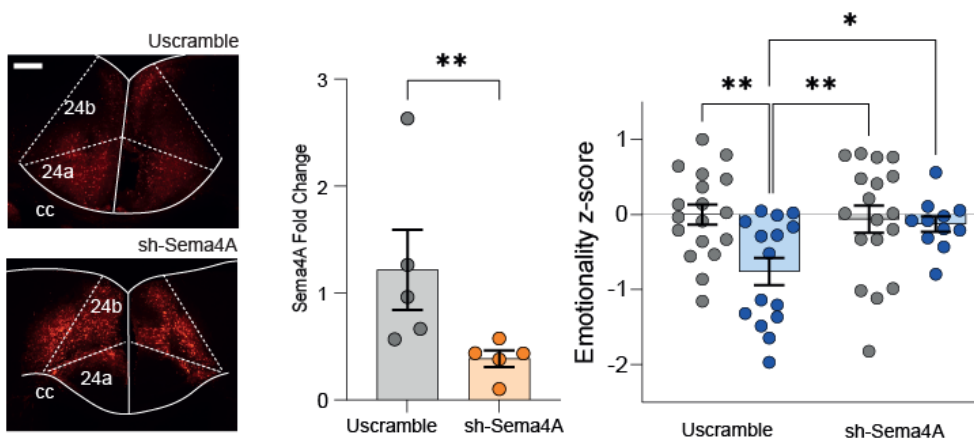
A neuronal path for depression: from the amygdala to the cingular cortex

Chronic pain is frequently associated with anxiety and depressive disorders. Human imaging studies have demonstrated a number of similarities in the brain structures involved in chronic pain and mood disorders. Notably, patients suffering from these pathologies show abnormal activation of an anterior brain region, the anterior cingulate cortex (ACC). In the present study, we investigated the mechanisms leading to this excessive activation of the ACC. First, we showed in mice that neurons located in the basolateral amygdala (BLA) and projecting to the ACC were hyperactive in a model of chronic pain-induced depression. Furthermore, inhibition of the connection between these two structures, the BLA-ACC pathway, blocked chronic pain-induced depressive-like behaviors. Conversely, activation of the BLA-ACC pathway was sufficient to induce depressive-like behaviors. These effects were associated with gene expression changes in the ACC that strongly resembled the transcriptomic changes that we had previously observed in humans, in depressed patients, in the same brain structure. Among most significant changes, a drastic decrease in the expression of genes involved in myelination was particularly conserved between mice and humans. In addition, an increase in the expression of the *Sema4a* gene, previously found to act as a negative regulator of myelination, was also observed. To test the causal role of this gene in the development of depressive-like behaviors, we blocked its expression in the mouse ACC, before proceeding with the chronic activation of the BLA-ACC pathway. This manipulation prevented the development of depressive-like behaviors,

demonstrating that *Sema4a* plays a key role in these behaviors. Taken together, these results highlight the critical role of the BLA-ACC pathway in the comorbidity between chronic pain and depression. By combining data obtained in humans and animals, this study also reveals crucial molecular mechanisms that underlie mood dysregulation, and are evolutionarily conserved.



L'activation optogénétique de la voie BLA-ACC reproduit une partie de la signature moléculaire de la dépression chez l'homme.



Diminuer l'expression de *Sema4a* bloque les déficits émotionnels induits par l'activation de la voie BLA-CCA.

Jagod F., Gaston-Breton R., Choi A.J., Pascal M., Bourhy L., Dorado-Doncel R., Conzelmann KK., Lledo PM., Lepousez G., Eberl G.

The parabrachial nucleus elicits a vigorous corticosterone feedback response to the pro-inflammatory cytokine IL-1 β

Neuron Volume 111, Issue 15, 2 August 2023, Pages 2367-2382.e6

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896627323003823?via%3Dihub>

Comment le cerveau détecte et régule l'inflammation

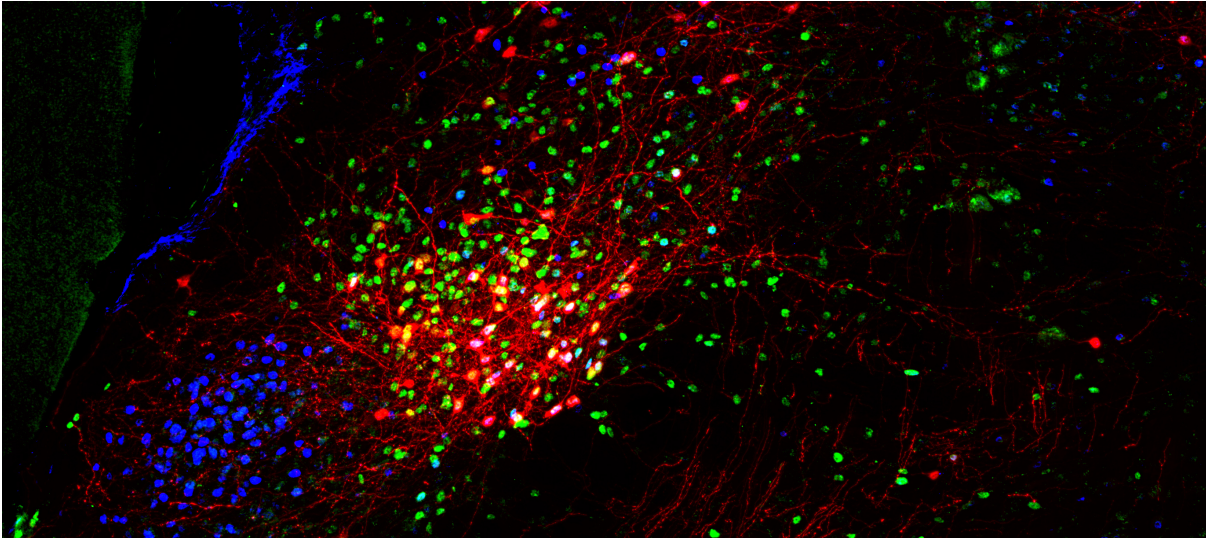
Lors d'une infection ou blessure, le système immunitaire est mobilisé pour contrôler l'infection et la réparation des tissus lésés. Cette activation se fait notamment grâce à libération de médiateurs pro-inflammatoires pour informer le cerveau de l'état immunitaire de l'organisme et coordonner la réponse immunitaire. En réponse à ce signal, le cerveau induit une réaction complexe connue sous le nom d'« état de maladie » qui vise à réaffecter l'énergie aux différents systèmes. Cet état est associé à des changements comportementaux comme l'évitement social, la léthargie, à des ajustements métaboliques tel que la fièvre ou la perte d'appétit ainsi qu'à la libération d'hormones comme la cortisone, de manière à accroître la résistance à l'infection mais aussi à réguler les réponses immunitaires. Dans cette étude, un groupe pluridisciplinaire composé de neurobiologistes et d'immunologistes de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et du CNRS a découvert un nouveau circuit par lequel le cerveau mesure les niveaux d'inflammation dans le sang et, en retour, régule cette inflammation. En effet, une région du tronc cérébral, appelée complexe vagal, détecte directement les niveaux et la nature des hormones inflammatoires dans la circulation sanguine. Ces informations sont ensuite transmises aux neurones d'une autre région du tronc cérébral, le noyau parabrachial, qui intègre également des informations en lien avec la douleur mais aussi certaines mémoires aversives ou traumatiques. Puis, ces neurones activent à leur tour des neurones de l'hypothalamus, ce qui entraîne l'augmentation rapide de la cortisone dans le sang, une hormone de régulation anti-inflammatoire. Pour identifier ce circuit, les chercheurs ont utilisé des approches de pointe en neurosciences permettant d'observer individuellement les neurones impliqués pendant l'inflammation. Les experts ont pu observer comment l'activité de neurones spécifiques dans le noyau parabrachial, pouvait réguler la production de globules blancs impliqués dans la réponse immunitaire. « Cette recherche démontre que l'activité neuronale du cerveau est capable, à elle seule, d'exercer un effet puissant sur le développement des réponses immunitaires dans le contexte d'une infection ou d'une blessure. Elle fournit donc un exemple clair de la puissante connexion bidirectionnelle entre le corps et le cerveau. Etant donné le rôle établi du noyau parabrachial dans les processus de mémoire aversive, la réactivation de ce circuit en cas de rappel d'expériences inflammatoires ou aversives passées pourrait permettre de devancer de potentielles menaces infectieuses. Grâce à cette communication neuro-immune, le système immunitaire pourrait ainsi bénéficier des capacités du cerveau à prédire et anticiper des menaces de notre environnement.

How the brain detects and regulates inflammation

In the event of infection or injury, the immune system is mobilised to control the infection and repair the damaged tissue. This activation involves the release of pro-inflammatory mediators to inform the brain of the body's immune status and coordinate the immune response. In response to this signal, the brain induces a complex reaction known as the "disease state", which aims to reallocate energy to the various systems. This state is associated with behavioural changes such as social avoidance and lethargy, metabolic adjustments such as fever or loss of appetite, and the release of hormones such as cortisone, in order to increase resistance to infection but also to regulate immune responses. In this study, a multidisciplinary group of neurobiologists and immunologists from the Institut Pasteur, Inserm and CNRS discovered a new circuit by which the brain measures inflammation levels in the blood and, in turn, regulates this inflammation. In fact, a region of the brain stem known as the vagal complex directly detects the levels and nature of inflammatory hormones in the bloodstream. This information is then transmitted to neurons in another region of the brain stem, the parabrachial nucleus, which also integrates information relating to pain, as well as certain aversive or traumatic memories. These neurons in turn activate neurons in the hypothalamus, leading to a rapid increase in the anti-inflammatory hormone cortisone in the blood.

To identify this circuit, the researchers used cutting-edge neuroscience approaches to observe the individual neurons involved during inflammation. The experts were able to observe how the activity of specific neurons in the parabrachial nucleus could regulate the production of white blood cells involved in the immune response. "This research demonstrates that neuronal activity in the brain alone is capable of exerting a powerful effect on the development of immune responses in the context of infection or injury.

It therefore provides a clear example of the powerful bidirectional connection between the body and the brain. Given the established role of the parabrachial nucleus in aversive memory processes, the reactivation of this circuit when recalling past inflammatory or aversive experiences could make it possible to anticipate potential infectious threats. Thanks to this neuro-immune communication, the immune system could benefit from the brain's ability to predict and anticipate threats in our environment.



Di Folco C#, Couronné R#, Arnulf I, Mangone G, Leu-Semenescu S, Dodet P, Vidailhet M, Corvol J-C*, Lehéricy S*, Durrleman S*.

Charting Disease Trajectories from Isolated REM Sleep Behavior Disorder to Parkinson's Disease. Mov Disord. 2023 Nov 25. doi: 10.1002/mds.29662. Online ahead of print. PMID: 38006282

Cartographier les trajectoires de progression de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une condition neurodégénérative complexe avec une gamme étendue de symptômes, rendant le parcours de chaque patient unique. Dans cet article, les auteurs explorent les détails complexes du développement de la maladie de Parkinson, éclairant les divers chemins que peuvent emprunter les individus des premiers stades au diagnostic et au-delà.

L'étude reconnaît que la maladie de Parkinson ne suit pas une trajectoire universelle, remettant en question l'idée conventionnelle selon laquelle la maladie se déroule de manière uniforme. L'étude repose sur une approche novatrice appelée *disease course mapping*, une technique de modélisation statistique qui capture la variabilité dans la progression de la maladie en tenant compte des différences individuelles dans l'apparition des symptômes, la vitesse de progression et la présentation de la maladie.

En utilisant des données de trois études longitudinales indépendantes, les chercheurs ont analysé les marqueurs cliniques et d'imagerie cérébrale chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

La cartographie de la progression de la maladie a révélé un scénario typique de progression, suggérant que les changements dans le système de dopamine du cerveau, une caractéristique de la maladie de Parkinson, peuvent commencer plus d'une décennie avant le diagnostic. Les symptômes moteurs, tels que les tremblements et la raideur, ont été observés environ neuf ans avant le diagnostic, suivis des symptômes non moteurs tels que l'altération des fonctions végétatives et le déclin cognitif.

De manière intéressante, l'étude a exploré l'impact du trouble du comportement du sommeil paradoxal (RBD) sur la progression de la maladie de Parkinson. Les patients atteints de la maladie de Parkinson et de RBD ont présenté une dysautonomie plus précoce et une progression plus rapide des symptômes non moteurs et du déclin cognitif par rapport à ceux sans RBD. De plus, les patients avec un RBD isolé, considéré comme un stade précoce potentiel de la maladie de Parkinson, ont montré un schéma encore plus prononcé avec des troubles du sommeil, une dysautonomie et un déclin cognitif précédant l'apparition des symptômes moteurs. Ces découvertes ont révélé une variabilité significative dans les trajectoires de la maladie, soulignant que la maladie de Parkinson devrait être envisagée davantage comme un spectre continu de trajectoires de progression plutôt que comme des sous-types distincts.

Cette recherche offre des perspectives pour une prise en charge personnalisée de la maladie de Parkinson, permettant aux professionnels de la santé d'adapter les traitements en fonction des profils de progression individuels. En comprenant les dynamiques complexes du développement de la maladie, l'étude ouvre la voie à des soins améliorés pour les patients, à des essais cliniques plus ciblés et à une meilleure compréhension de la complexité de la maladie.

Charting progression trajectories in Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative condition with a wide range of symptoms, making each patient's journey unique. In this article, the authors dig into the intricate details of PD development, shedding light on the diverse paths individuals may take from the early stages to diagnosis and after.

The research recognizes that PD doesn't follow a one-size-fits-all trajectory, challenging the conventional idea that the disease unfolds uniformly. The study is based on a novel approach called *disease course mapping*, a statistical modeling technique that captures the variability in PD progression by considering individual differences in symptom onset, speed of progression, and disease presentation.

Using data from three independent longitudinal studies, the researchers analyzed clinical and brain imaging markers in PD patients.

The disease course mapping unveiled a typical scenario of PD progression, suggesting that changes in the brain's dopamine system, a hallmark of PD, can begin more than a decade before diagnosis. Motor symptoms, such as tremors and stiffness, were found to manifest around nine years before diagnosis, followed by non-motor symptoms like autonomic dysfunction, and cognitive decline.

Interestingly, the study explored the impact of REM sleep behavior disorder (RBD) on PD progression. Patients with PD and RBD exhibited earlier dysautonomia and a faster progression of non-motor symptoms and cognitive decline compared to those without RBD. Furthermore, patients with isolated RBD, considered a potential early stage of PD, displayed an even more pronounced pattern with sleep disturbances, dysautonomia and cognitive decline preceding the onset of motor symptoms. These findings revealed a significant variability in disease trajectories, emphasizing that PD should be viewed more as a spectrum of individualized progression rather than distinct subtypes. The research holds promise for personalized care in PD, enabling healthcare providers to tailor treatments based on individual progression profiles. By understanding the intricate dynamics of PD development, the study paves the way for improved patient care, more targeted clinical trials, and a deeper comprehension of the disease's complexity. This comprehensive approach to decoding PD progression marks a significant step toward unraveling the mysteries of this challenging neurological disorder.



Martin-Fernandez M, Menegolla AP, Lopez-Fernandez G, White N, Jercog D, Kim H-R, Girard D, Dejean C and Herry C.

Prefrontal circuits encode both general danger and specific threat representations.

Nat Neurosci. 2023 Dec;26(12):2147-2157. doi: 10.1038/s41593-023-01472-8. Epub 2023 Oct 30.

Représentation générale du danger et des réponses défensives spécifiques dans les réseaux neuronaux préfrontaux

La capacité d'un animal à survivre à une situation menaçante dépend considérablement de sa capacité à détecter la présence du danger, mais également à faire la distinction entre les différentes menaces et à sélectionner les réponses de défenses appropriées. Le choix des réponses défensives est adapté de manière flexible au milieu environnant ainsi qu'à la nature et à l'imminence de la menace. Par exemple, même si le freezing ou la fuite sont des stratégies appropriées pour faire face à des prédateurs éloignés, les menaces proximales et imminentes limitent l'expression défensive au combat ou à la fuite. L'expression de comportements défensifs est médiée et régulée par plusieurs régions cérébrales interconnectées. Parmi elles, le cortex préfrontal médial (mPFC) joue un rôle important dans la planification comportementale, la mémoire et la prise de décision, et sa partie dorsale (dmPFC) joue un rôle clé dans la régulation du comportement de peur. Cependant, les mécanismes sous-jacents permettant le codage des informations spécifiques à chaque situation menaçante et/ou des informations plus générales relatives à la présence d'un danger et à l'état défensif provoqué par le danger restent inconnus.

Afin, de répondre à cette question nous avons développé un nouveau paradigme comportemental, le paradigme MIO (Multiple Input-Outputs), dans lequel des souris sont confrontées à différentes situations menaçantes au cours d'une même session comportementale, afin d'évaluer les signatures neuronales liées à la présence d'un danger générale, ou bien de situations menaçantes spécifiques. En utilisant ce paradigme comportemental et des enregistrements cellulaires dans le dmPFC au cours du comportement, nous avons démontré que les populations neuronales du dmPFC codaient à la fois la présence générale du danger et l'identité spécifique de chaque menace. De plus nous avons observé ce codage d'un danger général même lorsque les animaux produisaient une réponse comportementale erronée. De manière cohérente, nous avons montré par l'utilisation d'approches d'optogénétiques que l'inhibition des cellules du dmPFC perturbait la sélection de la réponse comportementale correcte dans chaque situation menaçante. Nos données indiquent que les populations neuronales du dmPFC sont nécessaires à la sélection des stratégies défensives liées à une menace spécifique.

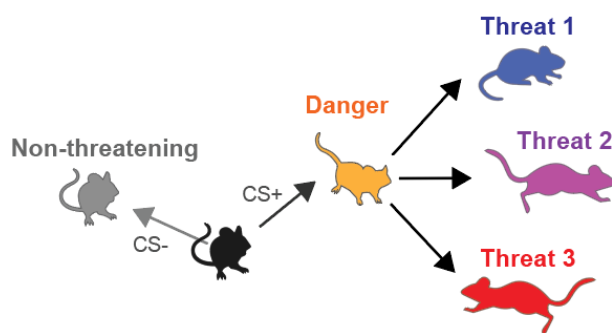
Dans leur ensemble, nos résultats indiquent l'existence d'un encodage à la fois du danger général mais également des réponses défensives spécifiques au niveau des populations neuronales du dmPFC. Les altérations de ces différents processus pouvant être différenciellement liées au développement de comportements défensifs inadaptés dans des conditions pathologiques.

General danger and specific threat representations in prefrontal neuronal networks

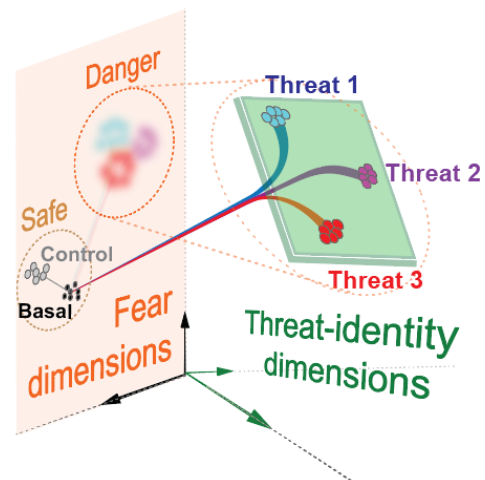
An animal ability to survive a threatening situation dramatically depends on its ability to first detect the presence of danger, but also to discriminate between different threats and select the appropriate defensive responses in each case. The selection of defensive responses is flexibly adapted to the surrounding environment and the nature and imminence of the threat. For instance, while freezing or retreat are suitable strategies for coping with distant predators, proximal and imminent threats restrict defensive expression to either fighting or fleeing. The expression of defensive behaviours is mediated and regulated by multiple interconnected brain regions. Among them, the medial prefrontal cortex (mPFC) plays an important role in behavioural planning, memory and decision-making, and its dorsal division (dmPFC) has been largely evidenced as a key regulator of fear behaviour. However, it was still unclear whether the activity of mPFC neurons encoded information specific to each threatening situation and/or more general information relative to the presence of danger and the defensive state elicited by danger. To this aim, we developed a novel behavioural paradigm, the multi input-output (MIO) paradigm, in which mice face different threatening situations during the same behavioural session, to investigate the neuronal signatures of the general presence of danger and of specific threatening situations. Using this behavioural paradigm and single-unit

recordings in the dmPFC we revealed that the neuronal populations in the dmPFC encoded both the general presence of danger and the identity of each threat. Moreover, we show that general-danger but not threat-identity representations appear in error trials, in which mice still express defensive responses but fail to select the correct ones. Consistently, we show that inhibiting the dmPFC mice failed more at selecting the correct defensive response in each threatening situation. This suggests that, instead of promoting specific defensive responses (like freezing or escape), this neuronal population is necessary to select the strategy required to cope with each threatening encounter. Taken together, this study shows that we can disentangle the neuronal activity devoted to the encoding of either threat-specific or general-danger information, alterations in those different processes may be differentially related with the development of maladaptive defensive behaviours in pathological conditions.

Multi input-output paradigm



Population Activity Patterns



Delgado-Zabalza L, Mallet NP, Glangetas C, Dabee G, Garret M, Miguelez C, Baufreton J.

Targeting parvalbumin-expressing neurons in the substantia nigra pars reticulata restores motor function in parkinsonian mice.

Cell Rep. 2023 Oct 31;42(10):113287. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113287. Epub 2023 Oct 14.

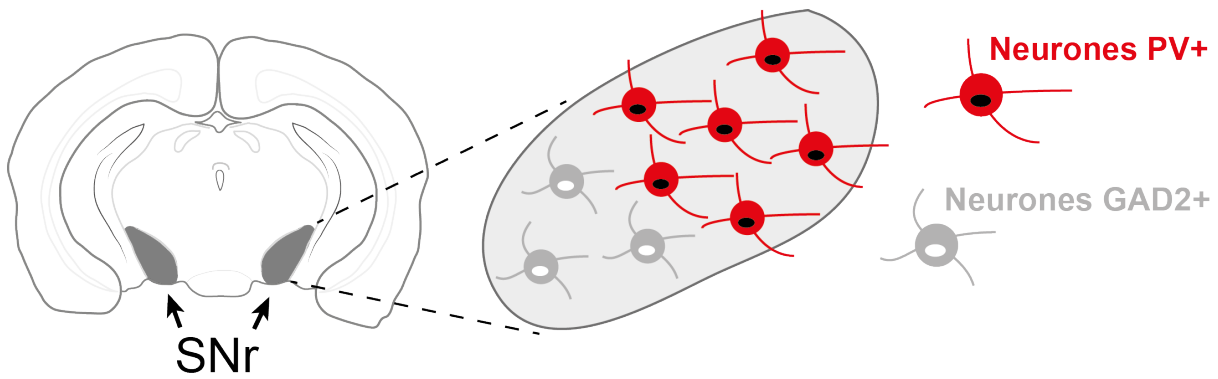
PMID: 37843977

L'inhibition des neurones à parvalbumine de la substance noire réticulée comme traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson a pour origine la dégénérescence des neurones à dopamine dans une région du cerveau appelée substance noire compacte. Quand la dopamine vient à manquer dans les ganglions de la base, un réseau de neurones dont la fonction est le contrôle du mouvement, des symptômes moteurs (hypokinésie, tremblements de repos et rigidité posturale) apparaissent chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Les traitements actuels consistent à remplacer la dopamine manquante dans le cerveau par son précurseur, la Levodopa, mais après une dizaine d'années d'administration, des effets secondaires apparaissent, nécessitant de trouver des alternatives à la Levodopa et de nouvelles cibles thérapeutiques. Notre travail, effectué sur un modèle classique de la maladie de Parkinson chez la souris, révèle que l'activité électrique d'une population neuronale spécifique des ganglions de la base, les neurones à parvalbumine de la substance noire réticulée (SNr) est modifiée *in vivo* chez les souris 'parkinsoniennes'. Cette activité pathologique est composée de bouffées d'activité entrecoupées de silence. Nous avons montré que l'inhibition ciblée des neurones à parvalbumine de la SNr avec des outils de chémogénétique, abolit l'activité pathologique de ces neurones et restaure la motricité chez les souris 'parkinsoniennes'. Cette étude pré-clinique montre qu'agir directement sur l'activité des neurones à parvalbumine de la SNr peut corriger les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson et désigne cette population neuronale comme une cible thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie de Parkinson.

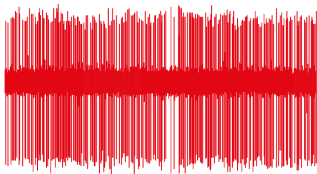
Inhibition of the parvalbumin neurons of the substantia nigra as a treatment of motor symptoms in Parkinson's disease

Parkinson's disease is caused by the degeneration of dopamine neurons in a region of the brain known as the *substantia nigra pars compacta*. When dopamine is lacking in the basal ganglia, a network of neurons whose function is to control movement, motor symptoms (hypokinesia, resting tremor and postural rigidity) appear in Parkinson's patients. Current treatments consist of replacing the missing dopamine in the brain with its precursor, Levodopa, but after a decade of administration, side effects appear, necessitating finding alternatives to Levodopa and new therapeutic targets. Our work, carried out on a classical mouse model of Parkinson's disease, reveals that a specific neuronal population of basal ganglia, the parvalbumin neurons of the *substantia nigra pars reticulata* (SNr), have their electrical activity altered *in vivo* in 'parkinsonian' mice. This pathological activity is composed of bursts of activity interspersed with silence. We have shown that targeted inhibition of SNr parvalbumin neurons using chemogenetic tools abolishes the pathological activity of these neurons and restores motor function in Parkinsonian mice. This pre-clinical study shows that acting directly on the activity of SNr parvalbumin neurons can correct the motor symptoms of Parkinson's disease, and identifies this neuronal population as a potential therapeutic target in the treatment of motor disorders.

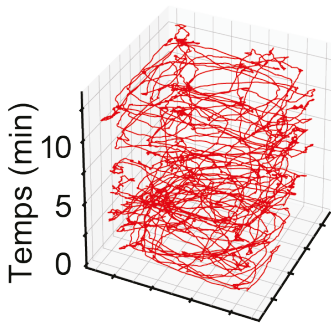


Souris témoin

Activité normale

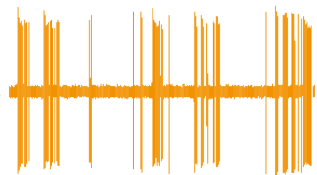


Motricité normale

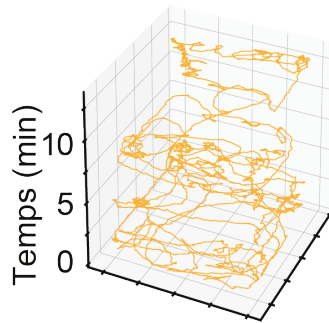


Souris 6-OHDA (Parkinsonisme)

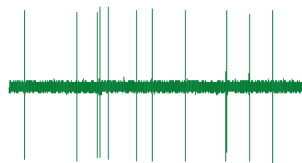
Activité pathologique



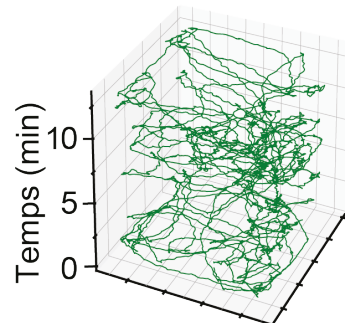
Symptômes moteurs



Inhibition chimogénétique
hM4D/Gi



Motricité restaurée



Légende : Coupe coronale de cerveau de souris avec dans la partie ventrale la substance noire réticulée (SNr), une des structures de sortie des ganglions de la base. A droite, la SNr, structure composée de deux types de neurones GABAergiques, les neurones exprimant la parvalbumine (PV+) et ceux exprimant l'acide glutamique décarboxylase de type 2 (GAD2+). Chez la souris 6-OHDA, un modèle de la maladie de Parkinson, l'activité des neurones PV+ de la SNr est altérée (trace orange) et la distance parcourue dans une arène est réduite, traduisant une motricité réduite caractéristique de la condition Parkinsonienne. L'inhibition chimogénétique des neurones PV+ de la SNr abolit leur activité pathologique et restaure la motricité chez ces animaux.

Türker B#, Musat EM#, Chabani E#, Fonteix-Galet A, Maranci JB, Wattiez N, Pouget P, Sitt J, Naccache L*, Arnulf I*, Oudiette D*.

Behavioral and brain responses to verbal stimuli reveal transient periods of cognitive integration of the external world during sleep.

Nat Neurosci. 2023 Nov;26(11):1981-1993. doi: 10.1038/s41593-023-01449-7. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37828228

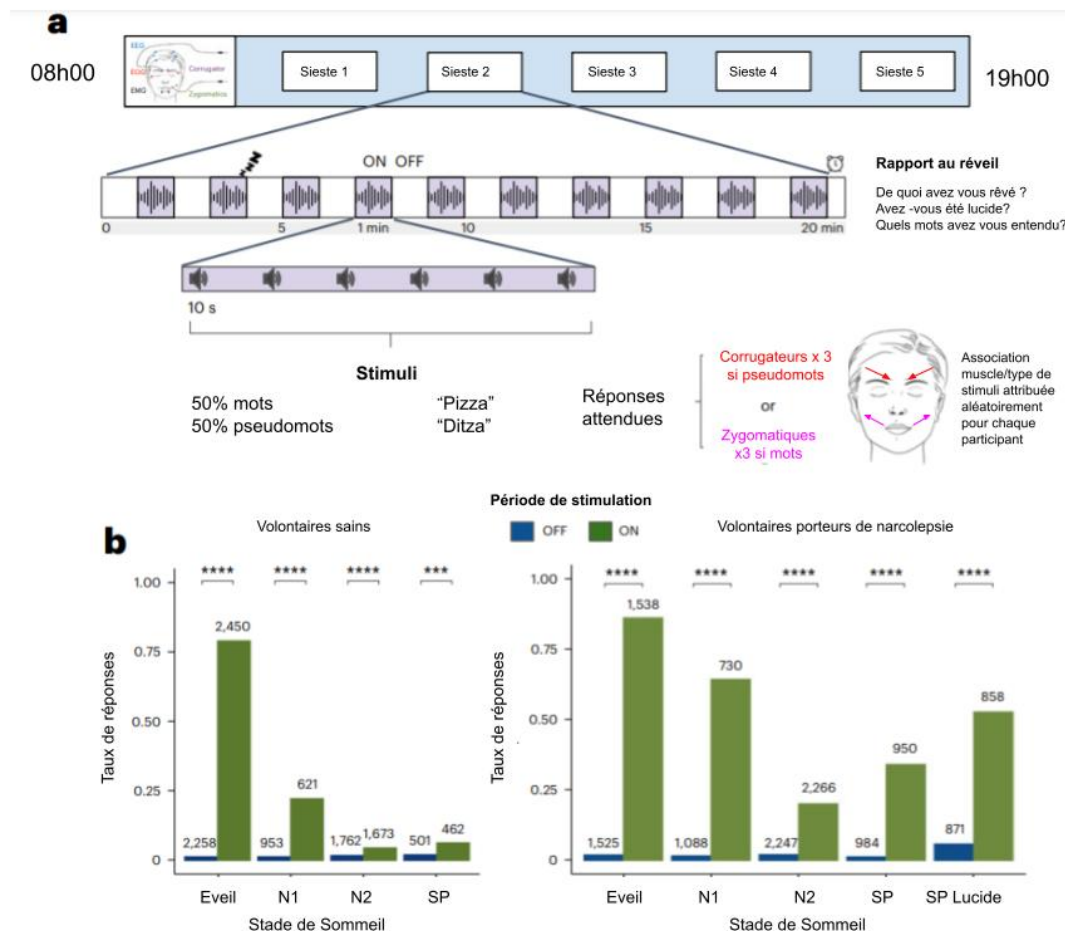
Un sommeil ouvert sur le monde ?

Traditionnellement, le sommeil est perçu comme un état de déconnexion avec l'environnement : si vous demandez à une personne si elle dort et qu'elle ne vous répond pas, vous allez généralement conclure qu'elle est endormie. Contrairement à cette idée, nous avons montré en 2021 qu'il était possible de communiquer avec des "rêveurs lucides", -des rêveurs qui sont conscients de rêver alors qu'ils sont en sommeil paradoxal (le stade de sommeil où les rêves sont les plus riches). Nous avons posé des questions à des rêveurs lucides pendant leur sommeil paradoxal, comme des opérations mathématiques simples (2-3=?) ou des questions fermées ('Aimez-vous le chocolat?'). Ceux-ci ont été capables de nous répondre, -non pas avec leur voix-, mais avec un code musculaire (bouger les yeux; froncer les sourcils ou sourire). Dans une étude parue cette année dans Nature Neuroscience, nous avons voulu tester si la capacité de communiquer avec le monde extérieur pendant le sommeil était un 'super-pouvoir' unique aux rêveurs lucides ou présent chez tous les dormeurs. Des dormeurs sains sans expérience de rêves lucides et des participants narcoleptiques, sujets aux attaques de sommeil mais aussi à des rêves lucides fréquents, ont fait des siestes en laboratoire au cours desquelles ils ont effectué une tâche de décision lexicale auditive consistant à discriminer des mots imaginés comme "ditza" de vrais mots comme "pizza" en fronçant les sourcils trois fois ou en souriant trois fois en fonction du type de stimuli. La majorité des participants (narcoleptiques ou sains) ont réussi à faire cette tâche de manière intermittente, et ce dans presque tous les stades du sommeil. De plus, en regardant l'activité cérébrale avant la présentation des stimuli, nous avons pu prédire si les sujets allaient nous répondre ou pas. Tout se passait comme si, lorsque nous étions plongés dans le "sous-marin" du sommeil, nous déployions de temps en temps un périscope capable d'analyser le monde extérieur. Ces résultats remettent en question la définition même du sommeil comme période de déconnexion. La représentation classique des différents stades de sommeil s'enrichit de moments intermittents de conscience et d'attention au monde extérieur. Concevoir ainsi ce sommeil "augmenté" pourrait nous aider à aborder différemment des domaines mal compris jusqu'ici, telle que la sensation de ne pas dormir ou d'avoir "le sommeil léger" chez des insomniaques pourtant sans anomalie du sommeil classique.

A periscope into the external world during sleep

Sleep is traditionally seen as a state of disconnection from the environment: if you ask your bed partner if they are asleep and they do not answer, you generally conclude that they are asleep. Contrary to this intuition, we showed in 2021 that it is possible to dialogue with 'lucid dreamers', that is dreamers who are aware of their dream state while in REM -rapid eye movement- sleep (the sleep stage when dreams are most vivid). We asked lucid dreamers questions during REM sleep, such as simple math operations (2-3=?) or yes/no questions ('Do you like chocolate?'). They were able to answer—not with their voices—but by moving their eyes from side to side or by contracting the muscles of their face (frowning or smiling). In a study published in Nature Neuroscience this year, we aimed to test whether the ability to communicate with the outside world during sleep was a unique "superpower" of lucid dreamers in REM sleep or if it was present in any sleeper. Healthy sleepers without lucid dreaming experience and participants with narcolepsy (who present sleep attacks but are also gifted lucid dreamers) were asked to have daytime naps in the lab. During these naps, they performed an auditory lexical decision task in which they had to discriminate between pseudo-words like "ditza" and real words like "pizza" by frowning or smiling three times depending on the stimuli. Surprisingly, most participants (with or without narcolepsy) intermittently responded to the stimuli, in almost all sleep stages. Furthermore, by analyzing brain activity before stimulus presentation, we were able to predict whether subjects would respond or not. It was as if, while immersed in the submarine of sleep, humans occasionally deployed a periscope allowing them to analyze the outside world. These findings

challenge the very definition of sleep as a period of disconnection. They also suggest that unconscious and conscious states may not correspond to stable, continuous periods, but rather to a temporal mosaic of conscious and unconscious periods in variable proportions. Studying these intermittent moments of attention to the external world during sleep could help us understand clinical conundrums, such as in paradoxical insomnia when individuals complain of poor sleep despite an apparently normal sleep.



Légende : Des sujets endormis peuvent répondre comportementalement à des stimuli verbaux pendant le sommeil. **a**, Le protocole expérimental comprenait des siestes en journée avec une stimulation auditive (mots ou 'pseudo-mots', des mots inventés). Les réponses comportementales attendues consistaient à froncer les sourcils 3 fois ou sourire 3 fois en fonction du type de stimulus ; ces réponses étaient visibles grâce à des capteurs posés au niveau des muscles corrugateurs et zygomatiques (électromyographie, EMG). EEG, électroencéphalographie ; EOG, électrooculographie. **b**, Taux de réponse global selon les différentes phases du sommeil pendant les périodes de stimulation (ON, vert) ou sans stimulation (OFF, bleu) pour les volontaires sains (à gauche) ou les volontaires porteurs de narcolepsie (à droite). Le nombre total d'essais par condition est indiqué (en haut de la barre). N1, stade 1 du sommeil lent ; N2, stade 2 du sommeil lent; SP: sommeil paradoxal. *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

© 2023, Türker, B., CCBY 4.0.

Auguste A, Fourcaud-Trocmé N, Meunier D, Gros A, Garcia S, Messaoudi B, Thevenet M, Ravel N, Veyrac A. *Distinct brain networks for remote episodic memory depending on content and emotional experience. Prog Neurobiol.* 2023 Apr;223:102422. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102422. Epub 2023 Feb 15.

Comment les souvenirs des épisodes de vie s'inscrivent-ils à long terme dans le cerveau

Imaginez des vacances ; vous revenez après de nombreuses années aux Goudes, une petite ville portuaire charmante de Marseille. Le vent est doux et légèrement salé, le soleil se couche, et vous sentez des odeurs de mer, de basilic, d'anis et de pierres chaudes. Et, comme par magie, vous vous rappelez de la première fois que vous avez visité cette ruelle avec votre sœur, de son visage radieux, du coucher de soleil qui semblait être au bout du monde, et d'enfants qui couraient dans les rues étroites et colorées, sous le regard de vieilles dames qui discutaient sur des chaises devant leur maison.

Il s'agit de la mémoire épisodique : un épisode de votre vie qui s'est produit il y a longtemps, qui n'est pas forcément traumatique, mais dont vous pouvez vous rappeler et revivre dans les moindres détails.

Cette mémoire particulière qui associe plusieurs informations (quoi, où, quand, dans quel contexte) peut rester ancrée pendant des années et lorsqu'elle s'efface, c'est notre histoire personnelle et notre identité qui sont altérées.

L'étude et la modélisation de la mémoire épisodique est un défi majeur, tant chez l'homme que chez l'animal, si l'on considère l'ensemble de ses caractéristiques si particulières.

Dans cette étude, les chercheurs ont proposé une tâche comportementale originale leur permettant de caractériser pour la première fois les souvenirs épisodiques anciens chez le rat et les réseaux cérébraux associés. Ils montrent que :

- i) Les rats peuvent, sans entraînement, former et rappeler des souvenirs épisodiques anciens issus de deux épisodes complexes rencontrés occasionnellement dans leur vie
- (ii) Il y a plusieurs profils individuels de mémoire épisodique avec différents contenus et niveaux de détails, similaires à ceux observés chez l'homme
- (iii) Malgré qu'elle soit robuste, cette mémoire reste fragile si elle est rappelée dans des situations mélangeant les informations de différents épisodes
- (iv) Le contenu de la mémoire épisodique ancienne est corrélé aux expériences émotionnelles individuelles vécues pendant les épisodes et, en particulier, celles liées aux odeurs
- (v) Les réseaux cérébraux associés au rappel de la mémoire reflètent le contenu et le niveau de détails des différents souvenirs épisodiques anciens
- (vi) Les réseaux cérébraux émotionnels en lien avec la mémoire des odeurs tiennent une place privilégiée quand la mémoire épisodique devient ancienne
- (vii) Lors du rappel de la mémoire, des processus de plasticité synaptique dans les zones cortico-hippocampiques sont corrélés à la mise à jour et/ou au renforcement de la mémoire

Ces résultats offrent de nouvelles perspectives sur les mécanismes impliqués dans le stockage des souvenirs des épisodes de vie, dans le contexte du vieillissement normal et dans diverses pathologies associées aux troubles de la mémoire. Cette étude place une nouvelle fois les odeurs et leurs liens particuliers avec les émotions au centre de la mémoire.

How life episodes are long time inscribed in the Brain.

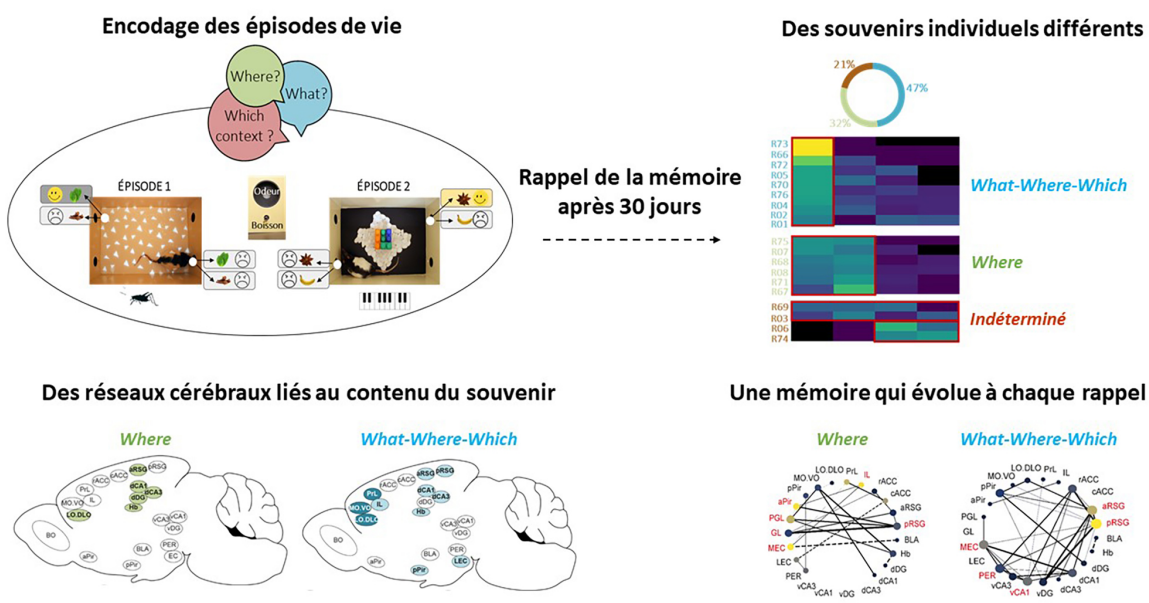
Consider a vacation; you have returned after many years to Les Goudes, a small, charming port town in Marseille. The wind is gentle and slightly salty; the sun is setting; and you smell a mixture of the sea, basil, anise, warm stones and fish. As if by magic, you remember the first time you visited this town with your sister, her radiant face, the sunset that seemed to be at the end of the world, and the children running in the narrow and colourful streets, watched by older ladies chatting on chairs in front of their houses. This is episodic memory: an episode in your life that is not traumatic and that happened a long time ago but that you can recall and relive in great detail. This particular form of memory, which associates several types of information (what, where, when, in what context), can remain anchored for years, and when it fades, our personal history and identity are altered.

However, the study and modelling episodic memory is a major challenge in both humans and animals when we consider all its characteristics.

In this study, the researchers proposed an original behavioural task allowing them to characterize remote episodic memories and the associated brain networks in rats for the first time. They show that:

- i) Rats can form and recollect integrated remote episodic memories of two occasionally encountered complex episodes occurring in their life that has no training or learning components;
- ii) There are several individual memory profiles with different content and levels of detail, similar to those observed in humans
- iii) Although robust, this memory remains fragile if recalled in situations mixing information from different episodes
- iv) The content of remote episodic memory is directly correlated with individual emotional experiences during episodes and, in particular, with odours
- v) The brain networks associated with memory recall reflect the content and level of detail of the different remote episodic memories
- vi) Emotional brain networks related to odours memory have a critical role when episodic memory becomes old
- vii) During memory recall, synaptic plasticity processes in cortico-hippocampal areas are correlated with memory updating and/or reinforcement.

These results offer new insights into the mechanisms involved in storing memories of life episodes, in the context of normal aging and in various pathologies associated with memory disorders. This study once again places odours and their particular links with emotions at the heart of memory.



Légende: Des rats forment des souvenirs épisodiques au travers de courtes expériences qu'ils vont se faire d'odeurs (What-Quoi) associées à une solution sucrée agréable ou amère qu'ils rencontrent sur certains ports à odeurs (Where-Où) d'une enceinte expérimentale dont l'ambiance visuelle et sonore est différente pour chaque épisode (In which context-Dans quel contexte). Un mois plus tard, les rats sont remis dans le contexte d'un épisode déjà vécu afin d'évaluer leur mémoire épisodique ancienne. Le contenu de la mémoire est différent selon les rats, certains se souviennent de tout (profil *What-Where-Which*), certains seulement de l'endroit (profil *Where*), d'autres d'aucune information (profil *Indéterminé*). Une méthode d'imagerie cellulaire a permis de montrer que les aires cérébrales recrutées lors du rappel sont différentes selon le contenu du souvenir stocké (réseau restreint des rats ayant un profil *Where* versus un réseau élargi avec une place importante des aires émotionnelles liées aux odeurs pour les rats ayant un profil *What-Where-Which*). Quelque soit son contenu, la mémoire épisodique ancienne évolue à chaque rappel avec des réseaux cérébraux fonctionnels qui hébergent de la plasticité synaptique en lien avec la mise à jour et/ou le renforcement du souvenir épisodique.

© Alexandra Veyrac

Barbotin Anne-Laure, Mimouni Nour El Houda, Kuchcinski Grégory, Lopes Renaud, Viard Romain, Rasika Sowmyalakshmi, Mazur Daniele, Silva Mauro S B, Simon Virginie, Boursier Angèle, Pruvo Jean-Pierre, Yu Qiang, Candlish Michael, Boehm Ulrich, Dal Bello Federica, Medana Claudio, Pigny Pascal, Dewailly Didier, Prevot Vincent, Catteau-Jonard Sophie, and Giacobini Paolo

Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary Syndrome.

eBioMedicine 2023;90: 1045352023. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104535

Comment une hormone ovarienne affecte la plasticité cérébrale dans le syndrome des ovaires polykystiques ?

Le SOPK, le trouble neuroendocrinien le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer dans le monde, est associé à des irrégularités menstruelles, à l'infertilité, à l'obésité et aux troubles métaboliques. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que la cause profonde du SOPK pourrait se situer dans le système nerveux central, en particulier l'activation anormale des neurones hypothalamiques sécrétant l'hormone gonadotrope (GnRH). Ces neurones jouent un rôle crucial dans la régulation de la reproduction en influençant la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) au niveau de l'hypophyse, qui coordonnent à leur tour l'ovulation chez les femmes. Une augmentation de la fréquence des impulsions de GnRH chez les femmes atteintes de SOPK stimule la synthèse de LH par rapport à FSH, ce qui est supposé être associé au développement de troubles de la reproduction.

Les femmes atteintes du SOPK présentent des niveaux élevés de l'hormone ovarienne appelée hormone anti-Müllérienne (AMH), suggérant que des taux accrus d'AMH pourraient être un facteur de risque pour le développement du SOPK. Des recherches récentes menées par Barbotin et ses collègues ont révélé l'influence de l'AMH sur les changements fonctionnels et structuraux dans l'hypothalamus des femmes atteintes du SOPK. En utilisant des techniques d'imagerie avancées, les chercheurs ont observé une activité neuronale accrue et une signalisation axono-gliale altérée dans l'hypothalamus des femmes atteintes du SOPK.

Une étude antérieure de ce groupe de recherche a établi un modèle murin du SOPK par l'administration prénatale de taux élevés d'AMH, démontrant que l'AMH pénètre dans le cerveau et déclenche la sécrétion de GnRH. Dans la présente étude, en utilisant ce modèle animal de SOPK, les auteurs ont identifié la présence de niveaux élevés d'AMH chez ces animaux et une plasticité structurale hypothalamique altérée similaire à celle observée dans les études humaines. Plus précisément, l'AMH agit sur des récepteurs spécifiques situés sur des cellules gliales hypothalamiques spécialisées, appelées tanycytes, entraînant la rétraction des processus tanycytiques et créant un environnement favorable à la sécrétion de GnRH. Enfin, ces auteurs ont révélé un rôle central de l'AMH dans la régulation de la fertilité en altérant les terminaisons de GnRH et leurs gaines tanycytiques, mettant en lumière l'implication cruciale du cerveau dans le développement et la perpétuation des dysfonctionnements neuroendocriniens dans le SOPK.

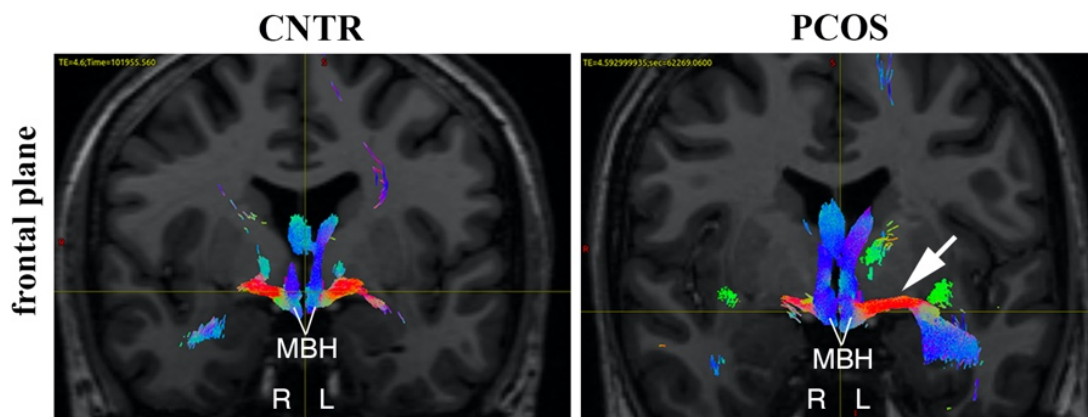
How does an ovarian hormone affect brain activity and plasticity in Polycystic Ovary Syndrome?

PCOS, the most prevalent neuroendocrine disorder in women of reproductive age globally, is linked to menstrual irregularities, infertility and metabolic disorders. Increasing evidence suggests that the root cause of PCOS may be located in the central nervous system, particularly the abnormal activation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. These neurons play a crucial role in regulating reproduction by influencing the secretion of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) at the pituitary gland, which in turn coordinate ovulation in females. An elevation in the frequency of GnRH pulses in women with PCOS stimulates the synthesis of LH over FSH, which is thought to be associated with the development of reproductive disorders.

Women with PCOS exhibit elevated levels of the ovarian hormone anti-Müllerian hormone (AMH), suggesting that increased AMH levels could be a risk factor for the development of PCOS. Recent research by Barbotin and colleagues has revealed the influence of AMH on the functional and structural changes in the hypothalamus of women with PCOS. Using advanced imaging techniques, the researchers observed

increased neuronal activity and an altered axon-glia signaling occurring in the hypothalamus of women with PCOS.

A prior study by this research group established a mouse model of PCOS through prenatal administration of high levels of AMH, demonstrating that AMH penetrates the brain and triggers the secretion of GnRH. In the present study, using this PCOS animal model, the authors identified the presence of elevated levels of AMH in these animals and an altered hypothalamic structural plasticity similar to those observed in human studies. Specifically, AMH acts on specific receptors on specialized hypothalamic glial cells, named tanycytes, leading to the retraction of the tanycytic processes and creating a permissive environment for GnRH secretion. Finally, these authors revealed a central role for AMH in regulating fertility by altering GnRH terminals and their tanycytic sheaths, shedding light on the crucial involvement of the brain in the development and perpetuation of neuroendocrine dysfunction in PCOS.



Légende

Exemples illustratifs de suivi des fibres à travers les sous-unités de l'hypothalamus chez les patients SOPK et les témoins, représentés dans les 3 principaux plans. Les couleurs codent les directions des fibres (bleu : inférieur-supérieur, rouge : gauche-droite, vert : antérieur-postérieur).

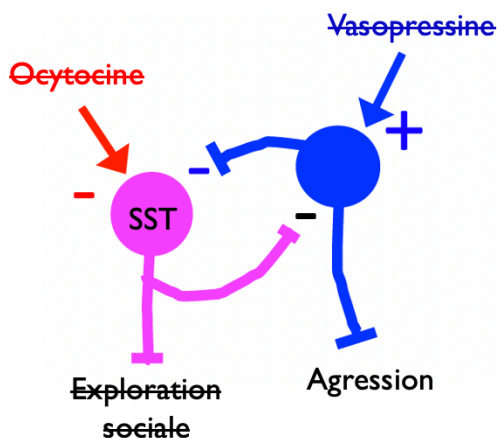
Dromard Y, Borie AM, Chakraborty P, Muscatelli F, Guillon G, Desarménien MG, Jeanneteau F.
Disengagement of somatostatin neurons from lateral septum circuitry by oxytocin and vasopressin restores social-fear extinction and suppresses aggression outbursts in Prader-Willi syndrome model.
Biological Psychiatry <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.016>.

Le septum, au carrefour de la sécurité et de la peur sociale

Les déficits sociaux sont symptomatiques des troubles du spectre autistique, y compris chez les porteurs de mutations dans le gène *MAGEL2* et diagnostiqués avec le syndrome de Prader-Willi. Au déficit de sociabilité s'ajoutent des crises de colères pouvant conduire à des comportements agressifs qui ont un impact considérable sur les patients, leurs familles et les soignants. Ces symptômes sont mal traités car les mécanismes restent largement méconnus et leur versatilité un challenge à anticiper.

Les bases neuronales de ces mécanismes ont été explorées dans un modèle murin du syndrome de Prader-Willi et du trouble autistique. Pour comprendre les symptômes, il faut déjà comprendre la mécanique d'expression des comportements opposés tels que la sociabilité et l'agression. Pour cela, nous avons d'abord entraîné des souris à refuser le contact social suite à un conditionnement aversif (choc électrique) et ensuite favorisé l'extinction de ce traumatisme par thérapie comportementale d'exposition sans le conditionnement. Typiquement, la réexposition à des souris dans un contexte non-aversif permet le désapprentissage de l'association entre le contexte aversif et le contact social, ce que le modèle murin de Prader-Willi et du trouble autistique fait mal.

Des souris en bonne santé ont surmonté le traumatisme social lorsque l'ocytocine et la vasopressine, libérées par l'hypothalamus, ont efficacement inhibé les neurones à somatostatine dans le septum latéral. Un défaut d'ocytocine ou de vasopressine libéré dans le septum latéral typique du modèle murin du syndrome de Prader-Willi et du trouble autistique empêche de désengager les neurones à somatostatine de leur circuit, provoquant des comportements associables et agressifs. Plusieurs stratégies indépendantes ont été développées pour désengager les neurones à somatostatine des circuits du septum et en conséquence augmenter la sociabilité tout en empêchant l'émergence des crises d'agression.



Légende : Les résultats indiquent des points de levier (un accélérateur et 2 freins) pour promouvoir la sécurité sociale et supprimer l'agressivité via des circuits contrôlant des comportements mutuellement exclusifs.

The septum, a hub for social fear and safety

Aggressive behaviours (eg. tantrums) in Prader-Willi syndrome (PWS) and autism-spectrum disorders (ASD) tremendously impact patients and caretakers. Symptoms are poorly treated as mechanisms remain largely unknown. Neural bases of these mechanisms were explored in a mouse model of PWS and ASD. Healthy mice overcame social trauma when oxytocin and vasopressin, released from the supraoptic nucleus of the hypothalamus, efficiently shutdown activated somatostatin (SST) neurons in the lateral septum (LS). In the LS of PWS-mice, loss of either neuropeptide failed to disengage SST neurons, causing social deficits and aggression. Consequently, strategies promoting the disengagement of SST neurons from LS circuitry shall advance the treatment framework

Mai Iwasaki, Arthur Lefevre, Ferdinand Althammer, Etienne Clauss Creusot, Olga Łąpieś, Hugues Petitjean, Louis Hilfiger, Damien Kerspern, Meggane Melchior, Stephanie Küppers, Quirin Krabichler, Ryan Patwell, Alan Kania, Tim Gruber, Matthew K Kirchner, Moritz Wimmer, Henning Fröhlich, Laura Dötsch, Jonas Schimmer, Sabine C Herpertz, Beate Ditzen, Christian P Schaaf, Kai Schöning, Dusan Bartsch, Anna Gugula, Aleksandra Trenk, Anna Blasiak, Javier E Stern, Pascal Darbon, Valery Grinevich & Alexandre Charlet.

An analgesic pathway from parvocellular oxytocin neurons to the periaqueductal gray in rats.

Nature Communications (2023) 14:1066. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36641-7>

La grande traversée de l'ocytocine pour calmer la douleur

La substance grise périaqueducule (PAG) exerce un fort contrôle du signal nociceptif : elle reçoit les informations de diverses régions cérébrales, puis établit une réponse appropriée à la douleur perçue. Cependant, au sein de la PAG, la manière dont l'intégration et la modulation du message nociceptif est méconnue. L'ocytocine (OT), neuropeptide hypothalamique, possède des fonctions analgésiques, sans que l'on comprenne bien les circuits neuronaux mis en jeu. Dans cette étude, nous avons montré que les neurones OT projettent dans la PAG afin de moduler son activité et son action sur la moelle épinière, résultant en une analgésie tant chez le rat mâle que chez la femelle.

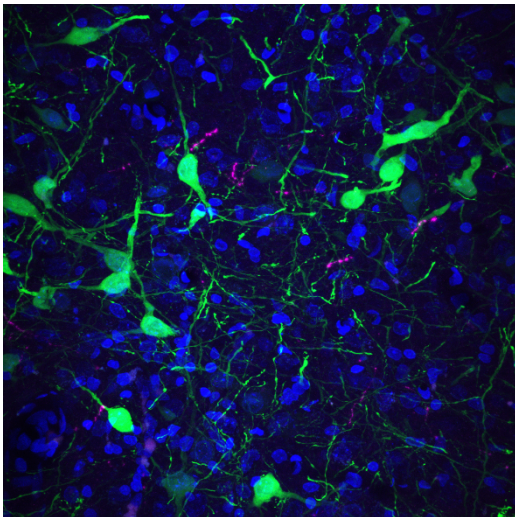
Nous avons pu constater qu'environ 20 % des neurones de la PAG exprime l'OTR, dont nous avons démontré la fonctionnalité *ex vivo*. Une série de traçages anatomiques nous ont permis de montrer que 1) les neurones OT du noyau paraventriculaire (PVN) projettent vers la PAG, 2) ces neurones sont de type parvocellulaires - ne sécrétant pas d'OT dans la circulation sanguine - et 3) ce circuit est distinct de ceux précédemment décrits (Eliava et al., Neuron, 2016), représentant donc une entité neuroanatomique indépendante. En mesurant la présence d'OT dans la PAG par une approche par GRAB_{OTR}, un nouveau biosenseur de l'OT, nous avons montré que l'OT est libérée dans la PAG par les neurones du PVN. *In vivo*, nous avons pu enregistrer l'évolution de l'activité neuronale de la PAG en réponse à la libération d'OT, pour conclure qu'un quart des neurones de la PAG sont excités durablement par l'activation de l'OTR par l'OT. Si cet effet prolongé peut s'expliquer par la diffusion de l'OT libérée à proximité des neurones OTR, un rôle des cellules gliales contribuant à maintenir l'effet de l'OT sur une longue durée reste à considérer (Wahis et al., Nat Neuro, 2021). Nous avons ensuite analysé l'activité des neurones spinaux codant l'intensité nociceptive, les neurones sensoriels à large gamme dynamique (WDR), caractérisés par une potentialisation de leur activité à court terme (wind-up ; WU) lors de l'activation répétée de fibres sensorielles dites nociceptives. La libération d'OT dans la PAG diminue cet effet de wind-up, bloquant ainsi l'influx du signal nociceptif de la moelle vers le cerveau. Cet effet a été confirmé lors d'une série d'analyses comportementales illustrant l'effet analgésique de la libération d'OT dans la PAG, et ce quels que soient la modalité sensorielle, le type de douleur ou le sexe de l'animal, laissant penser à un circuit général de contrôle de la douleur.

En conclusion, nous avons identifié une sous-population de neurones OT parvocellulaires qui assurent une importante fonction analgésique en recrutant les contrôles descendants de la PAG. Cette étude nous permet de mieux comprendre les fonctions de l'OT, soulignant que son récepteur pourrait être une cible thérapeutique intéressante dans le soulagement des douleurs, tant aiguës que chroniques.

The great journey of oxytocin to alleviate pain

The periaqueductal gray matter (PAG) exerts strong control over the nociceptive signal: it receives information from various brain regions, then establishes an appropriate response to the perceived pain. However, we still know little about how the integration and modulation of the nociceptive message takes place within the PAG. Oxytocin (OT), a hypothalamic neuropeptide, has analgesic functions, although the neural circuits involved are not well understood. In this study, we showed that OT neurons project into the PAG to modulate its activity and action on the spinal cord, resulting in analgesia in both male and female rats.

We found that around 20% of PAG neurons express OTR, the functionality of which we demonstrated ex vivo. A series of anatomical tracings enabled us to show that 1) OT neurons in the paraventricular nucleus (PVN) project to the PAG, 2) these neurons are parvocellular - not secreting OT into the bloodstream - and 3) this circuit is distinct from those previously described (Eliava et al., Neuron, 2016), thus representing an independent neuroanatomical entity. By measuring the presence of OT in the PAG using a GRABOTR approach, a novel OT biosensor, we showed that OT is released into the PAG from PVN neurons. In vivo, we were able to record the evolution of PAG neuronal activity in response to OT release, concluding that a quarter of PAG neurons are sustainably excited by OT activation of OTR. While this prolonged effect may be explained by the diffusion of released OT in the vicinity of OTR neurons, a role for glial cells in helping to maintain the effect of OT over a long period remains to be considered (Wahis et al., Nat Neuro, 2021). We then analyzed the activity of spinal neurons encoding nociceptive intensity, the wide dynamic range (WDR) sensory neurons, characterized by a potentiation of their short-term activity (wind-up; WU) upon repeated activation of so-called nociceptive sensory fibers. The release of OT in the PAG reduces this wind-up effect, blocking the influx of the nociceptive signal from the medulla to the brain. This effect was confirmed in a series of behavioral analyses illustrating the analgesic effect of OT release in the PAG, irrespective of the sensory modality, type of pain or sex of the animal, suggesting a general pain control circuit. In conclusion, we have identified a subpopulation of parvocellular OT neurons that perform an important analgesic function by recruiting PAG descending controls. This study provides us with a better understanding of OT functions, highlighting that its receptor could be an interesting therapeutic target in the relief of both acute and chronic pain.



Légende : Les neurones sensibles à l'ocytocine (vert) sont directement contactés par les axones des petits neurones ocytocinergiques (violet). Leur activation au sein de la substance grise périaqueducale induira un apaisement des douleurs, chez la femme et l'homme. Les noyaux cellulaires sont visualisés en bleu.

© Charlet lab

Collomb-Clerc A, Gueguen MCM, Minotti L, Kahane P, Navarro V, Bartolomei F, Carron R, Regis J, Chabardès S, Palminteri S*, Bastin J*.

Human thalamic low-frequency oscillations correlate with expected value and outcomes during reinforcement learning.

Nat Commun. 2023, 14:6534. DOI: [10.1038/s41467-023-42380-6](https://doi.org/10.1038/s41467-023-42380-6)

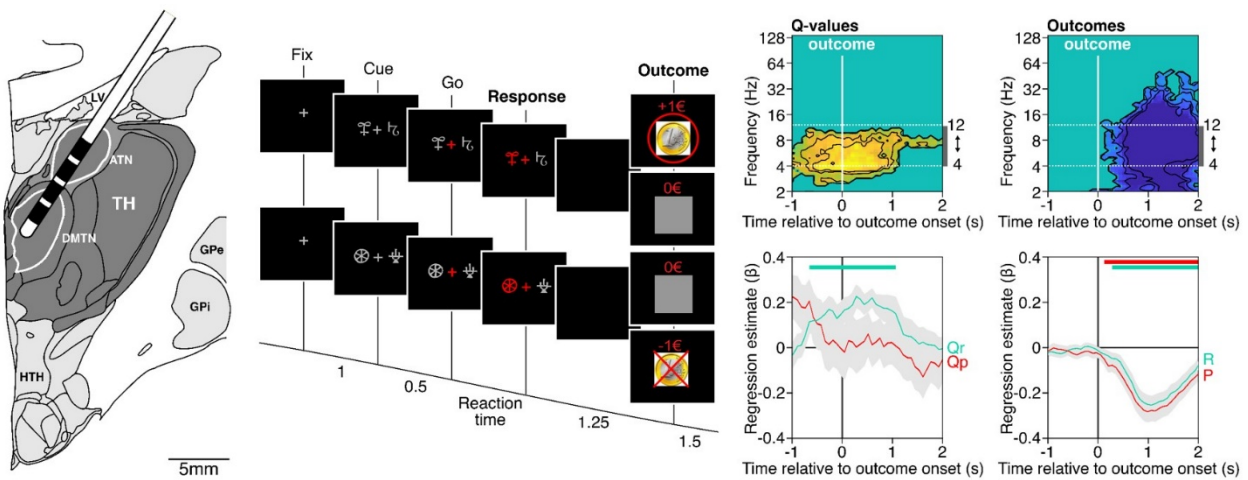
Rôle du thalamus durant l'apprentissage par essai-erreur révélé par des enregistrements directs chez l'homme.

Selon le philosophe John Locke, "la récompense et la punition sont les seules motivations d'une créature rationnelle : ce sont l'aiguillon et les rênes par lesquels toute l'humanité est mise au travail et guidée ". La recherche sur l'apprentissage par renforcement vise à caractériser les processus par lesquels les gens apprennent, par essais et erreurs, à sélectionner des actions qui maximisent ou minimisent respectivement l'occurrence de récompenses ou de punitions. Cette forme d'apprentissage « par renforcement » recrute dans notre cerveau un circuit fronto-striatal. Bien que le thalamus soit un nœud critique de ce circuit, il n'existe à ce jour aucune preuve directe de son implication dans l'apprentissage par renforcement chez l'homme. La haute résolution spatiotemporelle nécessaire pour distinguer les activités neuronales thalamiques durant de tels processus cognitifs est inaccessible avec les outils d'imagerie ordinaires utilisés chez l'homme. Pour combler cette lacune, nous avons mené une étude en nous appuyant sur de rares enregistrements intracrâniens directs obtenus à partir du thalamus limbique humain de huit patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante et qui bénéficiaient d'implants neuronaux thalamique utilisés dans le cadre d'un essai clinique visant à tester les effets d'une stimulation cérébrale profonde du thalamus antérieur dans l'épilepsie. Nous avons constaté que dans le thalamus antérieur (ATN) et le thalamus dorsomédial (DMTN), les oscillations de basse fréquence (LFO, 4-12 Hz) étaient positivement corrélées avec la valeur attendue (estimée à partir d'un modèle computationnel) pendant l'apprentissage basé sur la récompense (après la délivrance du résultat) ou l'apprentissage basé sur la punition (pendant le processus de choix). En outre, les LFO enregistrés dans ces noyaux thalamiques (ATN/DMTN) étaient également corrélés négativement avec les renforcements, de sorte que les deux composantes des erreurs de prédiction étaient signalées dans le thalamus humain. Les différences observées dans les signaux de prédiction entre les conditions de récompense et de punition mettent en lumière les mécanismes neuronaux qui sous-tendent l'inhibition de l'action dans l'apprentissage de l'évitement de la punition. Nos résultats permettent de mieux comprendre le rôle du thalamus dans la prise de décision basée sur le renforcement chez l'homme.

Revealing the role of thalamus during learning through trials and errors in humans.

As the philosopher John Locke put it "reward and punishment are the only motives to a rational creature: these are the spur and the reins whereby all mankind is set on work and guided". Research into reinforcement learning aims to characterize the processes by which people learn, through trial and error, to select actions that maximize or minimize the occurrence of rewards or punishments respectively. This form of 'reinforcement learning' recruits a fronto-striatal circuit in our brain. Although the thalamus is a critical node in this circuit, to date there is no direct evidence of its involvement in reinforcement learning in humans. The high spatiotemporal resolution required to distinguish thalamic neuronal activities during such cognitive processes is inaccessible with the ordinary imaging tools used in humans. To fill this gap, we conducted a study using rare direct intracranial recordings obtained from the human limbic thalamus of eight patients with drug-resistant epilepsy who were receiving thalamic neural implants used in a clinical trial to test the effects of deep brain stimulation of the anterior thalamus in epilepsy. We found that in the anterior thalamus (ATN) and dorsomedial thalamus (DMTN), low-frequency oscillations (LFOs, 4-12 Hz) were positively correlated with expected value (estimated from a computational model) during reward-based learning (after outcome delivery) or punishment-based learning (during the choice process). In addition, LFOs recorded in these thalamic nuclei were also negatively correlated with reinforcement, so that both components of prediction errors were found in the human thalamus. The observed differences in expectation signals

between reward and punishment conditions shed light on the neural mechanisms underlying action inhibition in punishment avoidance learning. Our results provide a better understanding of the role of the thalamus in reinforcement-based decision-making in humans.



Legend: Reinforcement-learning paradigm and electrophysiological results. Schematic position of the deep brain stimulation electrodes used to record intra-thalamic signals and experimental paradigm used to distinguish reward-based vs. punishment-based learning. Both components of the “teaching signal” (prediction errors) were associated with thalamic LFO.

Libourel P-A, Lee WY, Achin I, Chung H, Kim J, Massot B, Rattenbord NC.

Nesting chinstrap penguins accrue large quantities of sleep through seconds-long microsleeps.

Science, 30 Nov 2023, Vol 382, Issue 6674, pp. 1026-1031. DOI: [10.1126/science.adh0771](https://doi.org/10.1126/science.adh0771)

Les manchots à jugulaire : les maîtres de la microsieste

Cet article explore les habitudes de sommeil des manchots à jugulaire en antarctique, révélant leur capacité à se reproduire avec succès malgré un sommeil fortement fragmenté. Les manchots, incubant des œufs sur l'île du Roi George, accumulent des quantités significatives de sommeil à travers des milliers de microsiestes bihémisphériques et unihémisphériques de quelques secondes. Cette fragmentation extrême du sommeil illustre, une adaptation unique face aux contraintes environnementales, telles que la menace constante des labbes antarctiques, prédateurs de leurs œufs, ou les perturbations liées au bruit et à l'agression entre individus au sein de la colonie.

Une collaboration entre des experts en sommeil du centre de recherche en neurosciences de Lyon et des biologistes marins de l'institut polaire coréen a permis l'enregistrement du comportement et de l'activité cérébrale de 14 manchots à jugulaire sauvages pendant 11 jours, à l'aide de dispositifs de collecte de données développés sur mesure. Les chercheurs ont examiné l'impact sur le sommeil de la nidification en bordure de la colonie, exposée ainsi aux labbes antarctiques, par rapport à l'agitation du centre de la colonie. De manière surprenante, les manchots en périphérie dorment plus longtemps, de façon moins fragmentée, et plus profondément, suggérant que les nuisances provenant des autres manchots pourraient plus perturber la consolidation du sommeil que les menaces externes de prédation.

Enfin, les chercheurs ont démontré que les manchots pouvaient dormir en mer, flottant à la surface. Bien qu'ils dorment moins que sur terre, leur sommeil lent semble plus consolidé et presque exclusivement bihémisphérique. Une fois de retour sur terre, les manchots récupèrent partiellement le sommeil perdu en mer, mais toujours grâce à des micro-sommeils.

La persistance de la fragmentation du sommeil observée chez les manchots dans toutes les conditions terrestres suggère une probable adaptation du sommeil, permettant ainsi la surveillance de l'environnement à la recherche de prédateurs et de congénères.

En résumé, cette étude démontre que les manchots à jugulaire peuvent se reproduire avec succès en conditions écologiques, en comptant sur des milliers de microsiestes quotidiennes. Cela remet en question la vision qu'un sommeil doit être continu et ininterrompu pour être bénéfique, incitant ainsi à approfondir la recherche sur le sommeil en milieu naturel.

Chinstrap Penguins: Masters of Microsleeps

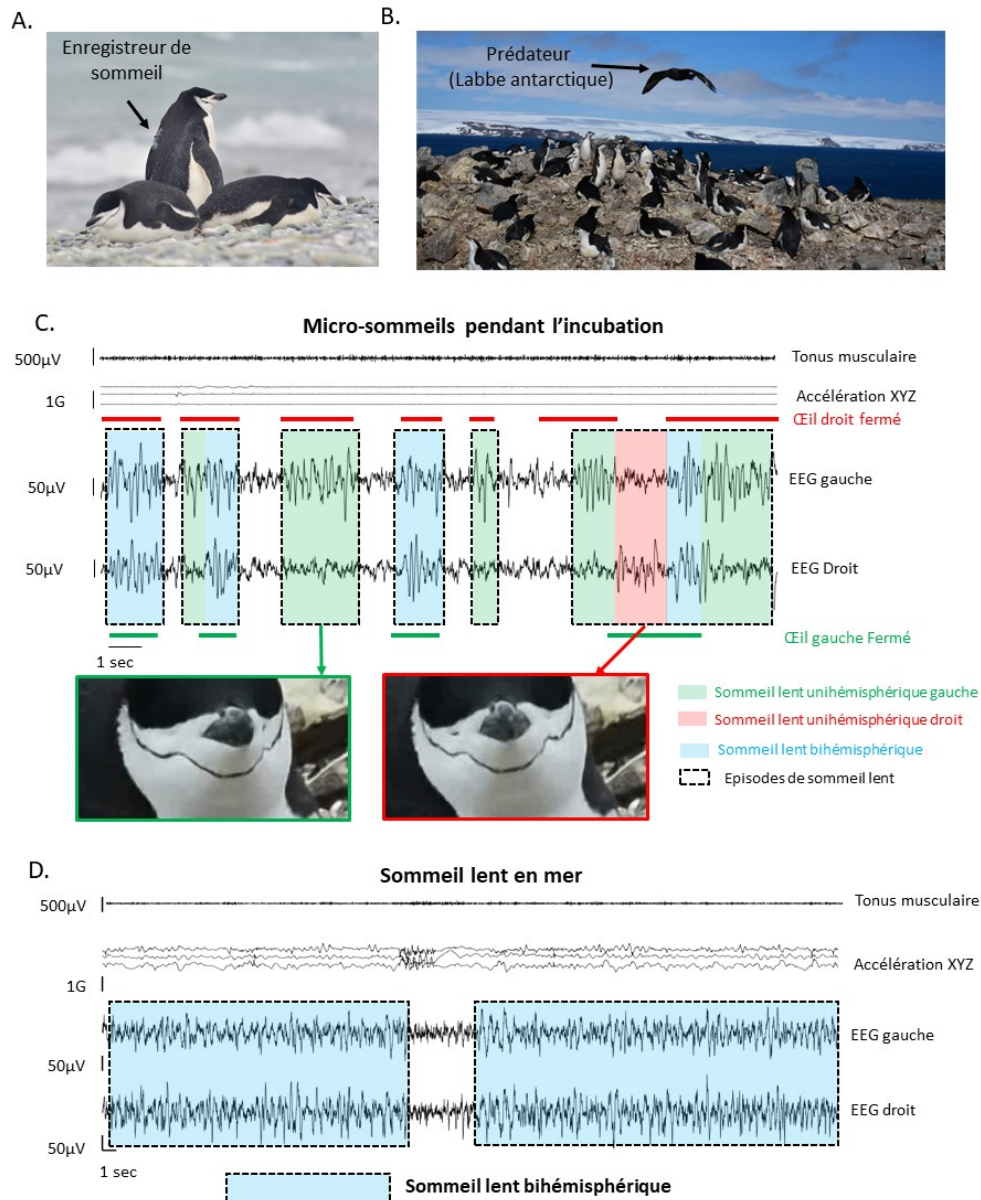
This article explores the sleep patterns of chinstrap penguins in Antarctica, revealing their ability to breed successfully, despite a highly fragmented sleep. The penguins, incubating eggs on King George Island, accrue significant sleep through thousands of seconds-long bi or uni-hemispheric microsleeps, showcasing a unique adaptation to environmental challenges such as the constant threat of egg predators (brown skuas) and intraspecies noise and aggression.

A collaborative effort between sleep experts from the neuroscience research center of Lyon and marine biologists from the Korean polar research institute allowed the recording of behavior and brain activity, in 14 wild chinstrap penguins using, custom data loggers, during 11 days. Researchers examined how nesting at the colony border, where penguins are exposed to brown skuas, versus in the hustle and bustle of the colony center, impacted their sleep. Surprisingly, penguins at the border slept deeper, longer, and less fragmented, suggesting that internal disturbances from other penguins may alter sleep more than external threats.

Finally, the researchers demonstrated that penguins could sleep while floating on the sea. Although they slept less than on land, slow wave sleep was more consolidated and almost exclusively bihemispheric. Once back on land, sleep lost at sea was partially recovered, albeit still in short bouts of sleep.

The persistent sleep fragmentation exhibited by penguins under all conditions on land is likely an adaptation to visually monitor the environment for predators and conspecifics.

In summary, this study demonstrates that chinstrap penguins can successfully breed in real-world ecological conditions, relying on thousands of microsleeps per day. This challenges conventional notions about continuous, uninterrupted sleep and prompts further exploration of sleep adaptations in wild species.



Effie Segas, Sébastien Mick, Vincent Leconte, Océane Dubois, Rémi Klotz, Daniel Cattaert, Aymar de Rugy (2023)

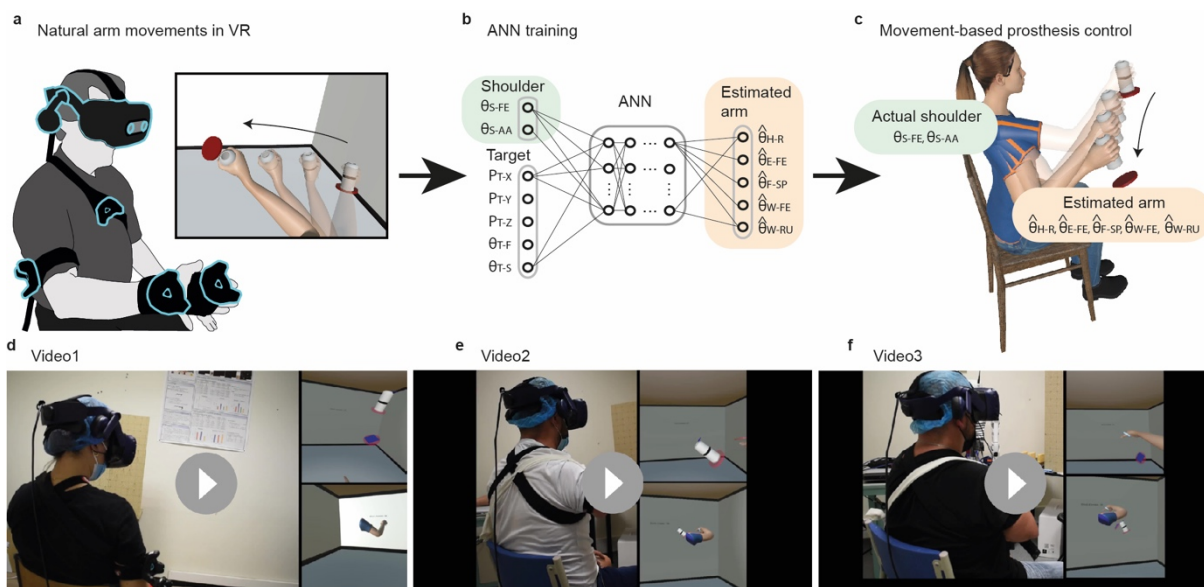
Intuitive movement-based prosthesis control enables arm amputees to reach naturally in virtual reality
eLife 12:RP87317. <https://elifesciences.org/articles/87317>

Un nouveau contrôle intuitif de prothèse permet à des amputés d'attraper des objets comme avec un bras valide en réalité virtuelle

Des progrès impressionnants sont réalisés dans la conception et le contrôle des membres bioniques. Pourtant, le contrôle des nombreuses articulations d'une prothèse de bras nécessaires pour placer la main dans une position et une orientation permettant la saisie d'objets reste un défi. Nous avons conçu un système de contrôle intuitif de prothèse, tirant parti de la coordination naturelle entre les articulations du bras, pour prédire les articulations distales manquantes chez les personnes ayant une amputation au niveau de l'humérus, sur la base du mouvement de leur moignon et de la connaissance de l'objectif du mouvement. Ce contrôle a été validé sur 29 participants, dont sept présentant une amputation au-dessus du coude, qui ont saisi et déplacé des bouteilles dans un large espace de travail en réalité virtuelle, avec des taux de réussite médians supérieurs à 99 % et des temps de mouvement identiques à ceux des mouvements naturels. Ce contrôle a également permis à 15 participants, dont trois avec des amputations de bras, d'atteindre et de saisir des objets réels à l'aide d'un bras robotisé fonctionnant selon le même principe. Fait remarquable, ces résultats ont été obtenus sans aucun entraînement préalable, ce qui indique que ce contrôle est intuitif et instantanément utilisable. Il pourrait être utilisé pour la gestion des douleurs du membre fantôme en réalité virtuelle, ou pour augmenter les capacités d'atteinte des interfaces neuronales invasives, habituellement plus axées sur le contrôle de la main et de la préhension.

Intuitive movement-based prosthesis control enables arm amputees to reach naturally in virtual reality

Impressive progress is being made in bionic limbs design and control. Yet, controlling the numerous joints of a prosthetic arm necessary to place the hand at a correct position and orientation to grasp objects remains challenging. Here, we designed an intuitive, movement-based prosthesis control that leverages natural arm coordination to predict distal joints missing in people with transhumeral limb loss based on proximal residual limb motion and knowledge of the movement goal. This control was validated on 29 participants, including seven with above-elbow limb loss, who picked and placed bottles in a wide range of locations in virtual reality, with median success rates over 99% and movement times identical to those of natural movements. This control also enabled 15 participants, including three with limb differences, to reach and grasp real objects with a robotic arm operated according to the same principle. Remarkably, this was achieved without any prior training, indicating that this control is intuitive and instantaneously usable. It could be used for phantom limb pain management in virtual reality, or to augment the reaching capabilities of invasive neural interfaces usually more focused on hand and grasp control.



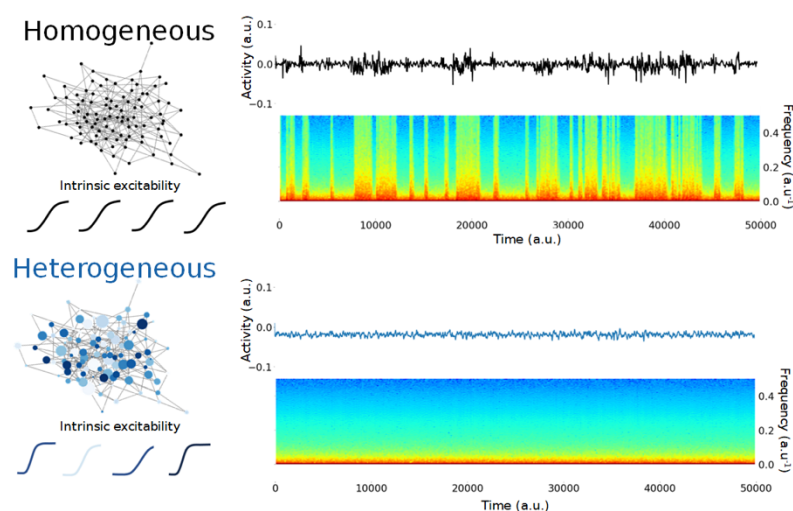
Légende : Contrôle intuitif de prothèse à base de mouvements naturels. (a) Les mouvements naturels de bras sont enregistrés pendant que les participants équipés de traqueurs de mouvements sur le bras et le torse sont impliqués dans la saisie et de déplacement d'une bouteille dans un large espace en réalité virtuelle. (b) Un réseau de neurones artificiels (ANN) est entraîné sur les mouvements naturels de bras afin de reconstruire les degrés de liberté distaux (orange) à partir des degrés de liberté proximaux (vert) et des informations sur la cible (position et orientation). (c) Contrôle intuitif de prothèse basé sur les prédictions du réseau. Le participant exécute la tâche de saisie et déplacement d'objets à l'aide d'un bras hybride reproduisant en temps réel ses propres mouvements d'épaule (angles verts) et utilisant les prédictions de l'ANN pour les cinq degrés de libertés distaux restants (angles orange). (d) Vidéo1. Participant effectuant la tâche avec un bras valide. <https://elifesciences.org/articles/87317/figures#video1> (e) Vidéo 2. Participant amputé de bras effectuant la même tâche avec notre contrôle intuitif de prothèse. <https://elifesciences.org/articles/87317/figures#video2> (f) Vidéo 3. Participant amputé de bras effectuant la même tâche avec notre contrôle intuitif de prothèse. <https://elifesciences.org/articles/87317/figures#video3>

La diversité neuronale intrinsèque atténue la volatilité dynamique des réseaux de neurones

L'hétérogénéité est la norme en biologie et le cerveau n'est pas différent : les types de cellules neuronales sont innombrables, ce qui se reflète dans leur morphologie cellulaire, leur type, leur excitabilité, leurs motifs de connectivité et leur distribution des canaux ioniques. Même si cette diversité biophysique enrichit le répertoire dynamique des systèmes neuronaux, elle reste difficile à concilier avec la robustesse et la persistance des fonctions cérébrales dans le temps. C'est ce qu'on appelle la résilience. Dans le présent travail, nous nous concentrons sur l'hétérogénéité de l'excitabilité, c'est-à-dire la variabilité de l'excitabilité au sein d'une population de neurones. Pour mieux comprendre sa relation avec la résilience, nous avons analysé analytiquement et numériquement un réseau neuronal clairsemé non linéaire avec des connexions excitatrices et inhibitrices équilibrées évoluant sur de longues échelles de temps. Les réseaux homogènes ont démontré une augmentation de l'excitabilité et de fortes corrélations entre les cadences de déclenchement (signes d'instabilité) en réponse à une fluctuation modulatoire à variation lente. L'hétérogénéité de l'excitabilité a réglé la stabilité du réseau d'une manière dépendante du contexte, limitant les réponses aux défis modulateurs et limitant les corrélations de cadence de déclenchement, tout en enrichissant la dynamique pendant les états de faible entraînement modulateur. Il a été constaté que l'hétérogénéité de l'excitabilité mettait en œuvre un mécanisme de contrôle homéostatique améliorant la résilience du réseau aux changements de taille de la population, de probabilité de connexion, de force et de variabilité des poids synaptiques, en atténuant la volatilité de sa dynamique, c'est-à-dire en atténuant sa susceptibilité aux transitions critiques. Ensemble, ces résultats mettent en évidence le rôle fondamental joué par l'hétérogénéité de cellule à cellule dans la robustesse du fonctionnement cérébral face au changement.

Intrinsic neural diversity quenches the dynamic volatility of neural networks

Biophysical diversity enriches neural systems' dynamical repertoire while it remains challenging to reconcile with the robustness and persistence of brain function over time (resilience). We analyzed both analytically and numerically a complex biology-inspired neural network model and show that homogeneous networks demonstrate enhanced instability in response to a slowly-varying modulatory fluctuation. Conversely, excitability heterogeneity was found to implement a homeostatic control mechanism enhancing network resilience.



Légende : La diversité neuronale favorise la résilience de réseaux équilibrés. En haut : les réseaux homogènes contiennent neurones avec des profils d'excitabilité identiques (à gauche). Les changements brusques et récurrents de stabilité se produisent et sont vu dans le spectrogramme. En bas : l'hétérogénéité de l'excitabilité entraîne une variabilité du profil d'excitabilité des neurones (à gauche) tout en supprimant les changements de stabilité.

Yuri Elias Rodrigues, Cezar M Tigaret, Hélène Marie*, Cian O'Donnell*, Romain Veltz* (2023) *co-derniers auteurs

A stochastic model of hippocampal synaptic plasticity with geometrical readout of enzyme dynamics
eLife 12:e80152.

Un modèle géométrique de plasticité synaptique

Le cerveau est un organe très complexe composé, entre autres, de milliards de neurones qui communiquent constamment entre eux. Ces neurones sont reliés par des synapses dont l'état varie : elles peuvent se renforcer ou s'affaiblir, selon les signaux qu'elles reçoivent des autres neurones. Ce processus s'appelle la plasticité synaptique, il est crucial pour l'encodage des souvenirs et il est altéré dans plusieurs pathologies cérébrales qui affectent la cognition. Découvrir les lois fondamentales régissant la dynamique de la plasticité des synapses est donc d'une importance primordiale. Malgré des décennies de recherche, il n'existe pas de modèle standard de la plasticité des synapses comme il existe, par exemple, le modèle de Hodgkin-Huxley pour la dynamique du potentiel membranaire des neurones. L'une des principales raisons de cette absence de modèle unificateur de la plasticité des synapses est le comportement très fluctuant du phénomène.

Dans un article récent publié dans eLife, un consortium de scientifiques dirigé par le Dr Veltz et le Dr Marie de l'Université Côte d'Azur (Centre Inria et IPMC-CNRS, respectivement) avec le Dr O'Donnell de l'Université d'Ulster, a proposé un modèle novateur de plasticité synaptique. Ils présentent un modèle biophysique réaliste d'induction de la plasticité, basé sur une représentation géométrique de l'activité de CaMKII et de la Calcineurine, deux protéines clés impliquées dans le processus. Le modèle est capable de décrire un large éventail de résultats expérimentaux et établit une nouvelle référence pour les modèles de synapses réalistes. En effet, la description fidèle et inédite de divers travaux expérimentaux en utilisant un seul jeu de paramètres montre que combiner la dynamique enzymatique dans l'espace des phases, un concept emprunté aux systèmes dynamiques, en un seul mécanisme de lecture est pertinent.

L'élaboration de ce modèle ouvre la porte à des pistes de recherche passionnantes en neurobiologie mais aussi en intelligence artificielle. Il devrait devenir un outil précieux pour les neurophysiologistes pour prédire le résultat de la plasticité des synapses *in silico*, optimisant ainsi le temps d'expérience et réduisant l'utilisation des animaux. Il pourrait également être adapté pour optimiser la flexibilité des synapses dans les réseaux artificiels utilisés pour l'apprentissage automatique.

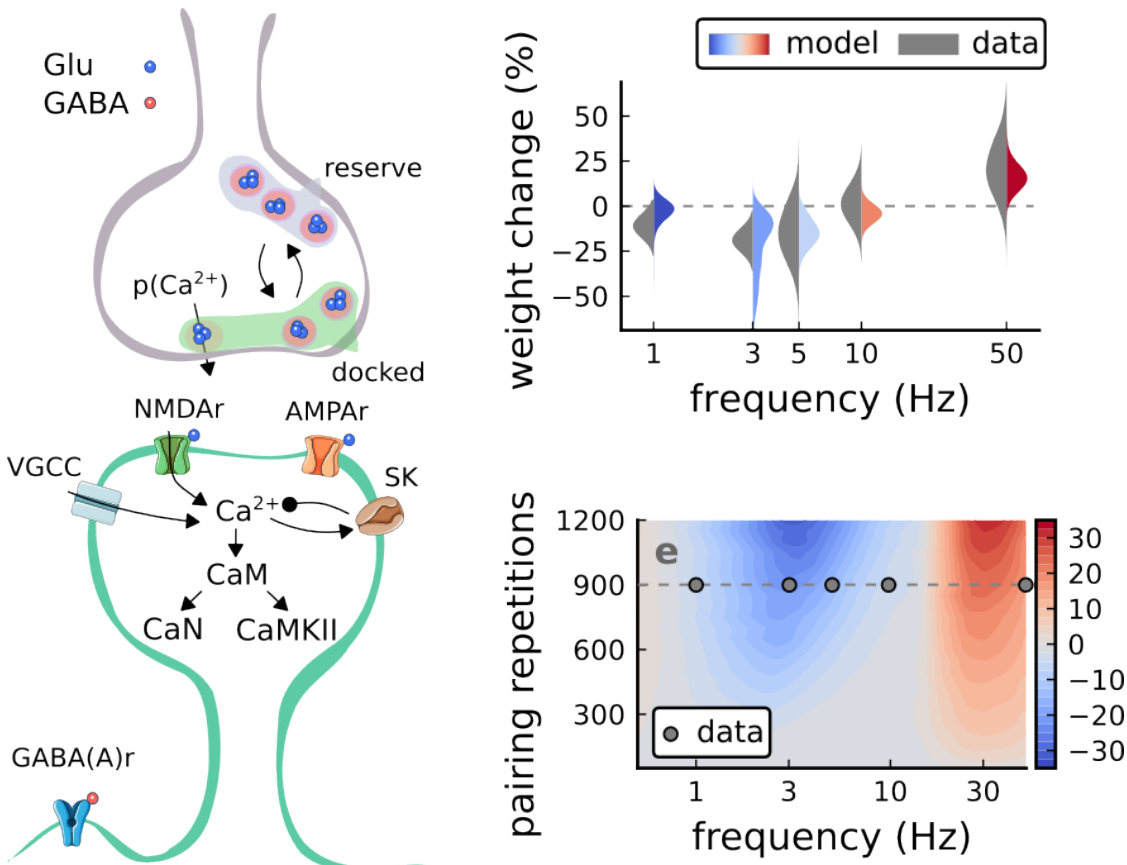
A geometric model of synaptic plasticity

The brain is a very complex organ composed, among other cells, of billions of neurons which communicate constantly with each other. These neurons are connected by synapses whose states vary, they can strengthen or weaken, according to the signals they receive from other neurons. This process is called synapse plasticity, it is crucial for the encoding of memories, and it is altered in several brain pathologies that affect cognition. Unravelling the fundamental laws governing the dynamics of synapse plasticity is thus of paramount importance. Despite decades of research, there is no standard computational model of synapse plasticity as there is, for example, the Hodgkin-Huxley model for the membrane potential dynamics of neurons. One major reason for this lack of a unifying model of synapse plasticity is the highly fluctuating behaviour of the phenomenon.

In a recent paper published in eLife, a consortium of scientists lead by Dr Veltz and Dr Marie at the University Côte d'Azur (Inria Center and IPMC-CNRS, respectively) together with Dr O'Donnell from University of Ulster, proposed a unifying model of synapse plasticity. They present a realistic biophysical model of plasticity induction, based on a novel geometrical read-out, in space and time, of CaMKII and Calcineurin, two key proteins involved in the process. The model is able to describe a wide range of experimental results and sets a new benchmark for realistic computational models. Indeed, the unprecedented faithful description of various experimental works using one single set of parameters shows that combining enzyme dynamics in

space and time, a concept borrowed from systems dynamics, as a single read-out mechanism is pertinent.

The generation of this unique model opens the door for exciting avenues in neurobiology but also in artificial intelligence. It should become a valuable tool for neurophysiologists to predict synapse plasticity outcome in silico, thus optimising experiment time and reducing animal use. It could also be adapted to optimise the flexibility of synapses in artificial networks used for machine learning.



A gauche : modèle avec différentes composantes synaptiques. **En haut :** Comparaison entre le changement de poids des synapses de *Dudek et Bear 1992, PNAS, 10.1073/pnas.89.10.4363* et notre modèle (le stimulus consiste en 900 impulsions pré-synaptiques à une fréquence donnée). Il y a 300 répétitions de l'expérience pour échantillonner la distribution des changements de poids. **En bas :** le changement de poids des synapses prédit par le modèle lors de la variation de la fréquence du stimulus et du nombre d'impulsions pré-synaptiques. Les disques gris indiquent les paramètres du protocole *Dudek et Bear (1992)* et les résultats correspondants sont affichés dans le panneau supérieur. Figure adaptée de *Rodrigues et al. 2023, Elife, 10.7554/eLife.80152*.

Left: model with different synaptic components. **Top:** Comparison between the synapse weight change from *Dudek and Bear 1992, PNAS, 10.1073/pnas.89.10.4363* and our model (the stimulus consists of 900 pre-synaptic pulses at given frequency). There are 300 repetitions of the experiment to sample the distribution of weight changes. **Bottom:** synapse weight change predicted by the model when varying the stimulus frequency and the number of pre-synaptic pulses. The filled grey circles show the *Dudek and Bear (1992)* protocol parameters and the corresponding results are shown in Top panel. Figure adapted from *Rodrigues et al. 2023, Elife, 10.7554/eLife.80152*.

Manuel Beiran*, Nicolas Meirhaeghe*, Hansem Sohn, Mehrdad Jazayeri, Srdjan Ostojic (2023)
Parametric control of flexible timing through low-dimensional neural manifolds,
Neuron January 13, 2023 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.016>

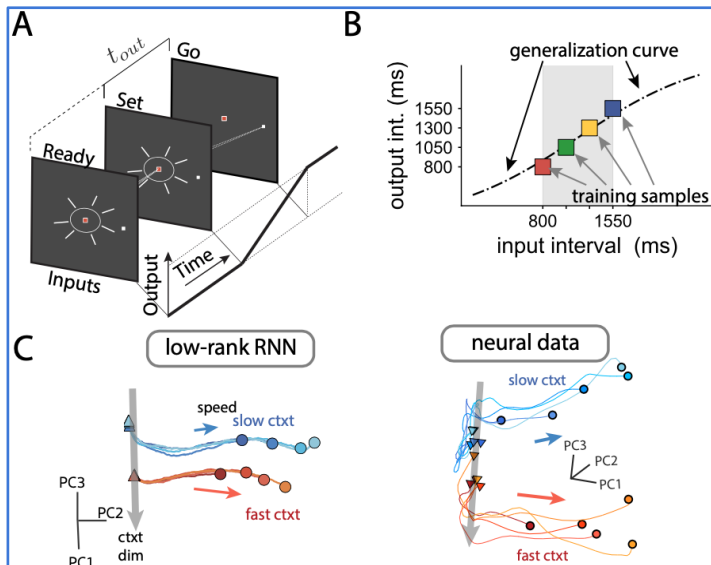
Mécanismes neuronaux permettant de mesurer le temps de façon flexible

L'activité neuronale chez l'animal présente une ample gamme d'échelles temporelles, ce qui donne lieu à des comportements variés pouvant s'adapter à des environnements en constante évolution. Une récente série de travaux a examiné les mécanismes neuronaux intervenant dans la réalisation de tâches sensorielles et motrices exigeant des calculs temporels, c'est-à-dire, des tâches où l'animal doit produire une réponse motrice à un instant déterminé en fonction de la cadence des stimuli reçus. Ces travaux ont notamment démontré que les animaux sont non seulement capables de résoudre des tâches en réponse aux stimulus perçus pendant l'entraînement, mais ils sont aussi capables d'adapter rapidement leurs réponses à des nouveaux stimulus. Une étude récemment publiée dans *Neuron*, menée conjointement par Manuel Beiran (ENS Paris, équipe de Srdjan Ostojic) et Nicolas Meirhaeghe (MIT, équipe de Mehrdad Jazayeri), combine des approches théoriques et expérimentales pour comprendre les bases neuronales permettant d'expliquer une telle capacité de généralisation du comportement.

Leur travail postule que la combinaison de deux mécanismes neuronaux est essentielle pour un contrôle flexible du timing des réponses. D'une part, de fortes corrélations dans l'activité des différents neurones donnent lieu à une dynamique neuronale de basse dimensionnalité. D'autre part, un signal persistant apporte au réseau neuronal l'information du contexte, par exemple, la cadence moyenne de réponses. Pour tester cette hypothèse, l'équipe de recherche a d'abord entraîné des réseaux de neurones avec des algorithmes d'intelligence artificielle pour résoudre des tâches temporelles, comparant les réseaux soumis à des différentes contraintes de connectivité et signaux externes avec des réseaux entraînés sans contraintes. Les résultats montrent que, même si tous les réseaux entraînés sont capables de résoudre les tâches, seuls ceux ayant une dynamique de basse dimensionnalité et des signaux externes persistants sont capables de généraliser à des nouveaux stimulus. Les réseaux contraints de basse dimension ont ensuite été analysés et comparés à des enregistrements de comportement et des données électrophysiologiques chez le primate. Cette comparaison révèle que les biais comportementaux et l'organisation collective de l'activité neuronale sont semblables dans les modèles théoriques et dans les données expérimentales.

The neural basis of flexibility in timing tasks

Neural activity in behaving animals exhibits a wide range of timescales, which gives rise to behaviors that adapt to constantly changing environments. A recent series of work has dissected the neural mechanisms for solving flexible sensorimotor timing tasks, e.g., tasks where animals produce motor responses at the right time based on the timing of sensory cues. Animals not only solve the task, but are able to quickly adapt to novel time intervals. A recent study published in *Neuron*, spearheaded jointly by Manuel Beiran (ENS Paris, Srdjan Ostojic's research team) and Nicolas Meirhaeghe (MIT, Mehrdad Jazayeri's team), combined theoretical and experimental approaches to understand the neural basis of such generalizable behavior. Their work posits that the combination of two neural mechanisms is key for flexibly controlling the timing of behavior: (i) strong correlations in neural activity, which lead to low-dimensional manifolds, generated through structured recurrent connections, and (ii) a persistent input signal that provides contextual information, indicating the overall speed for solving the task. To test this hypothesis, the research team first trained neural network models in silico, comparing the networks where the recurrent connectivity and the structure of the inputs are constrained. Their results show that while artificial networks can be trained to solve timing tasks, they only adapt quickly to novel time intervals when the activity is constrained to a low-dimensional manifold and a persistent contextual signal is provided. Secondly, they inspected the network models that are able generalize, and compared them with recordings in nonhuman primates. Both artificial networks and animal responses show similar behavioral biases and a common organization of collective neural responses.



Légende : **A** Structure d'une tâche de calcul temporel: l'objectif est de mesurer un intervalle de temps (Ready-Set) et de le reproduire à l'identique immédiatement après (Set-Go). **B** Évaluation de la capacité de généralisation d'un réseau de neurones récurrent (RNN) entraîné avec quatre stimulus ("input interval") différents. **C** Comparaison de la dynamique de l'activité neuronale collective du modèle entraîné avec une connectivité contrainte (induisant une dynamique de basse dimension) et les données expérimentales.



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