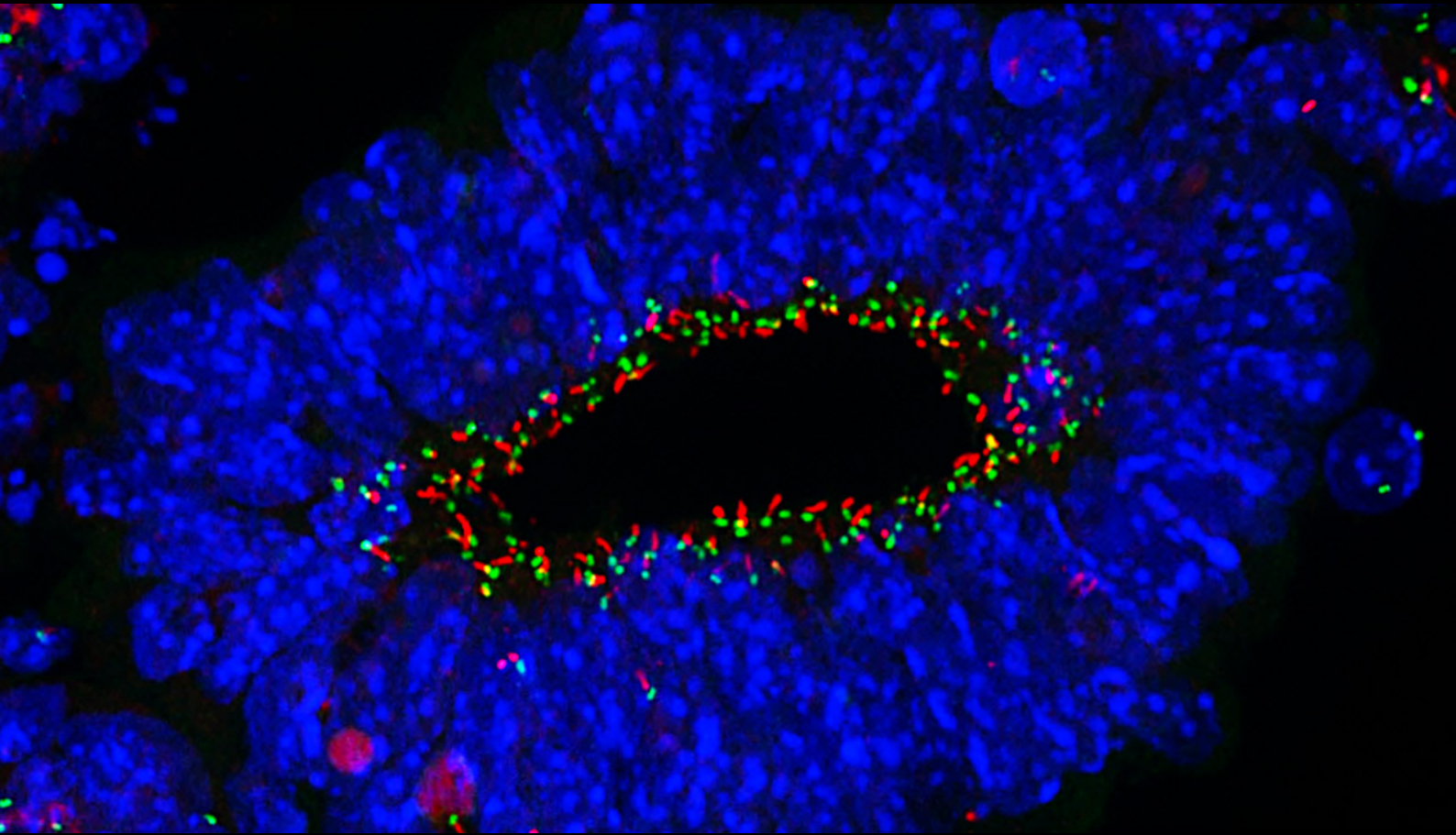


FAITS MARQUANTS 2025



Wiegeling A et al, A differential requirement for ciliary transition zone proteins in human and mouse neural progenitor fate specification. *Nat Commun.* 2025 Apr 5;16(1):3258.



FAITS MARQUANTS 2025

Pour élaborer ces faits marquants 2025, 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

- Sentir autrement : le rôle du système trigéminal quand l'odorat disparaît* 5
Restoring Some Sense of Smell Via the Trigeminal Nerve
Stanley HB et al., *Science Advances*
- Les neurones à ocytocine façonnent les circuits de l'hypothalamus qui contrôlent l'alimentation pendant une période critique chez le nouveau-né* 7
Oxytocin neurons orchestrate the development of hypothalamic circuits controlling feeding in early life
Barelle PY et al., *PLOS Biology*
- Émergence et maintien de la mémoire dans les réseaux neuronaux artificiels* 9
Emergence and maintenance of memory in artificial neural networks
Bergoin R et al., *PLOS Computational Biology*
- La grande traversée de l'ocytocine pour calmer la douleur* 11
The great journey of oxytocin to alleviate pain
Iwasaki M et al., *Nature Communications*
- Sous stress, le cortex préfrontal écourte le sommeil paradoxal en recrutant un centre hypothalamique du sommeil lent* 13
Under stress, the prefrontal cortex shortens REM sleep by recruiting a hypothalamic centre for slow-wave sleep.
Chouvaeff M et al., *Current Biology*
- Les dendrites comme principe de spécialisation fonctionnelle des interneurones corticaux* 15
Dendrites as a mechanism for functional specialization in cortical interneurons
Morabito A, Zerlaut Y et al., *Neuron*
- Comment notre cerveau corrige ses erreurs de mouvement en un temps record* 17
How our brain corrects its movement errors in record time
Nguyen V et al., *Nature Neuroscience*
- Des modèles computationnels montrent que la synchronie neuronale renforce la perception visuelle* 19
Computational models show that neural synchrony enhances visual perception
Muzellec S. et al., *Transactions in Machine Learning Research*
- Un circuit neuronal frontal médio-latéral qui énergise le comportement* 21
Motivational control is implemented by a cingulo-prefrontal network
Gandaux C. et al., *Current Biology*
- Une différence inattendue dans la fonction des gènes de ciliopathies selon l'espèce et le stade de développement révélée par les organoïdes neuraux humains prélimbique* 23
A differential requirement for ciliary transition zone proteins in human and mouse neural progenitor fate specification.
Wiegering et al., *Nature Communications*

<i>Maladie de Huntington : une accélération du vieillissement neuronal par érosion épigénétique</i>	25
<i>Huntington's disease: epigenetic erosion resulting in accelerated neuronal aging</i> Brulé B. et al., Nature Communications	
<i>Plasticité des mécanismes de résilience humaine</i>	27
<i>Plasticity of human resilience mechanisms</i> Leone G. et al., Science Advances	
<i>Les astrocytes du striatum : une nouvelle cible pour l'obésité et la régulation métabolique</i>	29
<i>Astrocytes in the Striatum: A New Target for Obesity and Metabolic Regulation</i> Montalban E. et al., Nature Communications	
<i>Altération précoce de la capacité à distinguer finement les individus dans un modèle murin d'Alzheimer</i>	31
<i>Early alteration of fine social discrimination in a mouse model of Alzheimer's disease</i> Fauré L. et al., Neurobiology of Disease	
<i>Comment les cellules immunitaires colonisent le cerveau en développement</i>	33
<i>How immune cells colonize the developing brain</i> Bridance C. et al., The EMBO Journal	
<i>La consommation d'une alimentation riche en gras et en sucre pendant l'adolescence altère la mémoire par le biais du système endocannabinoïde de l'hippocampe.</i>	35
<i>Eating a diet high in fat and sugar during adolescence impairs memory through the hippocampus's endocannabinoid system.</i> Ducourneau EG et al., Current Biology	
<i>Un héritage inégal de mitochondries lors de la division d'un progéniteur neural initie le processus de différenciation.</i>	37
<i>Unequal mitochondrial segregation promotes asymmetric fates during neurogenesis.</i> Bunel B. et al., Nature Communications	
<i>Les astrocytes intègrent les signaux neuronaux</i>	39
<i>Astrocytes integrate neuronal signals</i> Benoit L. et al., Cell	
<i>Nicotine : le cerveau possède un frein naturel qui limite son pouvoir addictif</i>	41
<i>Nicotine: The brain has a natural mechanism that limits its addictive power</i> Jehl J., Ciscato M., Vicq E., Guyon N. et al., Neuron	
<i>Une approche computationnelle pour lier les aspects micro et macro de l'activité cérébrale</i>	43
Sacha M. et al., Nature Computational Science	
<i>Principes de la transformation de l'information sonore depuis l'oreille jusqu'au cortex</i>	44
<i>Principles of Sound Information Transformation from the Ear to the Cortex</i> Bagur et al., Science Advances	
<i>Un collagène non-fibrillaire impliqué dans l'organisation des synapses chez C. elegans</i>	46
<i>A non-fibrillar collagen involved in synapse organization in C. elegans</i>	

Cizeron M. et al., *Science Advances*

Intéroception cardiaque et perception externe, entre compétition neuronale et construction du soi 48

Interoception vs. Exteroception: Cardiac interoception competes with tactile perception, yet also facilitates self-relevance encoding

Loescher M. et al., *PNAS*

Les signaux corticaux de la perception visuelle sont indépendamment des rapports conscients 50

Cortical evidence accumulation for visual perception occurs irrespective of reports

Stockart F. et al., *Nature Communications*

Le réseau de communication ultrasonore des souris rayées Africaines 52

The acoustic communication network of African striped mice

Perrier . et al., *Current Biology*

Stanley HB, Lipp C, Mignot C, Weise S, Garefis K, Fieux M, Tsakiropoulou E, Genetzaki S, Dubreuil R, Ferdenzi C, Carulli M, Bertolini M, Rossoni M, Bertsch A, Brugger J, Hummel T, Konstantinidis I, Bensafi M. Substitution of human olfaction by the trigeminal system. *Sci Adv.* 2025 Nov 28;11(48):eadu7926. doi: [10.1126/sciadv.adu7926](https://doi.org/10.1126/sciadv.adu7926). Epub 2025 Nov 26. PMID: 41296861.

Sentir autrement : le rôle du système trigéminal quand l'odorat disparaît

Restaurer le sens de l'odorat via le nerf trijumeau - La perte du sens de l'odorat, qu'elle soit due à la COVID-19, au vieillissement ou à un traumatisme, a un impact significatif sur la qualité de vie, qu'il s'agisse de détecter les dangers ou d'apprécier les aliments. Cependant, contrairement à l'audition ou à la vue, il n'existe aucune prothèse efficace pour compenser la perte de l'odorat. Cette étude suggère une solution prometteuse : remplacer l'odorat en stimulant le nerf trijumeau, un système sensoriel situé dans le nez sensible aux stimuli irritants, chauds et frais.

Une approche novatrice - Dans le cadre d'un projet interdisciplinaire, six équipes européennes ont mis au point une preuve de concept qui combine un nez électronique avec un stimulateur électrique intranasal. Le nez électronique détecte les molécules odorantes et les traduit en signaux électriques, qui sont transmis au nerf trijumeau via un stimulateur situé dans la cavité nasale. L'idée est que les patients associent ces signaux électriques à des odeurs spécifiques. Les systèmes trijumeau et olfactif sont étroitement liés, tant sur le plan anatomique que fonctionnel, ce qui devrait faciliter le processus de substitution. Contrairement aux implants cérébraux invasifs, cette méthode utilise un dispositif non invasif qui peut être installé et retiré par le patient lui-même.

Principaux résultats et message à retenir - Lors d'expériences menées auprès de 52 patients atteints de perte olfactive et de 13 volontaires sans perte olfactive, tous les participants ont détecté des stimuli électriques. La plupart ont également été capables de distinguer deux patterns différents et nous pensons que ces performances peuvent être améliorées grâce à l'entraînement. Jusqu'à présent, nous n'avons testé que trois patterns de stimulation électrique différents. Il faudra en tester davantage pour que le dispositif soit utile. Il reste à déterminer dans quelle mesure les protocoles d'entraînement peuvent tirer parti de la plasticité cérébrale pour améliorer la discrimination et si les signaux peuvent être associés à des réponses émotionnelles. Nous devons également miniaturiser le dispositif afin de créer des appareils portables et faciles à utiliser. Cependant, à moyen et long terme, pour des millions de personnes souffrant d'anosmie, cette technologie pourrait améliorer leur sécurité, leur alimentation et leur bien-être émotionnel.

Restoring Some Sense of Smell Via the Trigeminal Nerve - Losing the sense of smell - whether from COVID-19, aging, or injury - profoundly impacts quality of life, from detecting hazards to enjoying food. Yet, unlike hearing or vision, no effective prosthesis exists for olfactory loss. This groundbreaking study hints at a promising solution: substituting olfaction by stimulating the trigeminal nerve, a sensory system in the nose that detects irritation and temperature.

A Novel Approach - In an interdisciplinary effort, six European teams have developed a proof-of-concept device that combines an electronic nose with an intranasal electrical stimulator. The e-nose detects odorant molecules and translates them into electrical patterns, which are delivered to the trigeminal nerve via a stimulator inside the nasal cavity. The idea is that users will associate these electrical patterns with specific odors. The trigeminal and olfactory systems are closely intertwined, both anatomically and functionally, which should ease the substitution process. Unlike risky brain implants, this method uses a non-invasive device that can be fitted and removed by the patient themselves.

Key Results and Take Home Message- In experiments with 52 patients with olfactory loss and 13 healthy volunteers, all participants detected electrical stimuli, proving the system's feasibility. Most were also able to discriminate between two different patterns and we believe that performance can be improved with training. So far we have only tested three different electrical stimulation patterns. This will need to be extended for any device to be useful. It remains to be determined to what extent training protocols can leverage brain plasticity to enhance discrimination and whether signals can be associated with emotional responses. We will also need miniaturization to create wearable, user-

friendly devices. However, in the mid long-term, for millions with anosmia, this technology could improve safety, nutrition, and emotional well-being.



Légende : Le dispositif expérimental combinant le nez artificiel et le stimulateur.

Oxytocin neurons drive melanocortin circuit maturation via vesicle release during a neonatal critical period. Barelle PY, Schaller F, Park S, Caron E, Klucznik J, Ciofi P, Muscatelli F, and Bouret SG. PLoS Biol. 2025 Nov 12;23(11):e3003158.

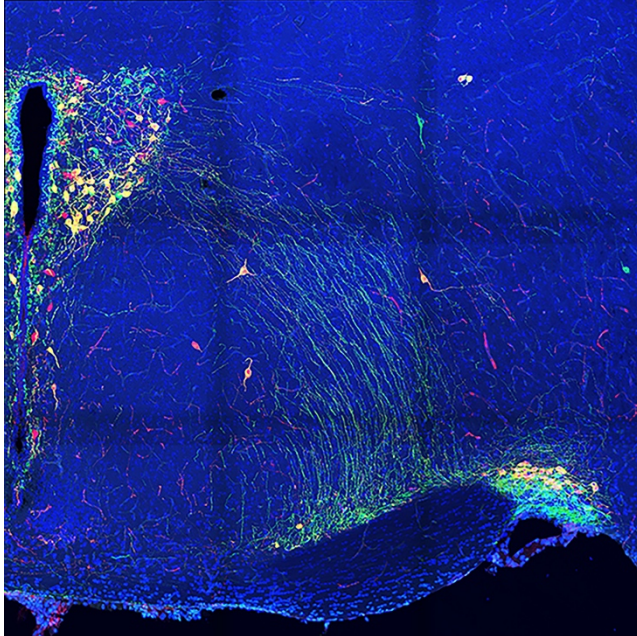
Les neurones à ocytocine façonnent les circuits de l'hypothalamus qui contrôlent l'alimentation pendant une période critique chez le nouveau-né

Le système mélanocortine de l'hypothalamus est un régulateur central de l'équilibre énergétique et du comportement alimentaire. Cependant, les mécanismes qui contrôlent sa mise en place au cours du développement restent encore mal connus. L'ocytocine (OT), longtemps connue principalement pour son rôle dans l'accouchement et les comportements sociaux, apparaît aujourd'hui comme un signal clé du développement, avec des effets durables sur le métabolisme. Dans une étude publiée dans PLOS Biology, Pierre-Yves Barelle (Inserm U1172, Lille Neuroendocrinology) et ses collaborateurs montrent que les neurones à ocytocine jouent un rôle actif dans la maturation des circuits mélanocortines pendant une courte période critique chez le nouveau-né. Grâce à une approche chimiogénétique chez la souris ils ont démontré que l'inhibition temporaire des neurones à ocytocine durant la première semaine après la naissance perturbe spécifiquement les projections des neurones POMC (pro-opiomélanocortine) et AgRP (agouti-related peptide) vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, sans affecter les autres régions cibles. Ces effets dépendent de l'âge: les mêmes manipulations réalisées plus tard, à l'adolescence ou à l'âge adulte, n'ont aucun impact sur la connectivité des circuits mélanocortines. Sur le plan mécanistique, les chercheurs ont montré que les neurones à ocytocine influencent la formation de ces circuits via la libération de vésicules dépendante des protéines SNARE et l'activation des récepteurs de l'ocytocine. En accord avec ces résultats, le blocage pharmacologique des récepteurs de l'ocytocine pendant la période néonatale reproduit les anomalies structurelles observées et entraîne des altérations métaboliques persistantes à l'âge adulte. Fait notable, l'activation chimiogénétique des neurones à ocytocine chez le nouveau-né permet de restaurer les projections POMC déficientes dans un modèle murin *Mage12* KO du syndrome de Prader-Willi, soulignant l'importance pathologique de ce mécanisme. En conclusion, ces résultats identifient l'ocytocine comme un signal neurotrophique agissant localement qui programme les circuits hypothalamiques de l'alimentation au début de la vie. Ils apportent ainsi un mécanisme nouveau sur les origines développementales des troubles métaboliques et ouvrent la voie à des interventions thérapeutiques ciblées sur des périodes spécifiques du développement.

Oxytocin neurons orchestrate the development of hypothalamic circuits controlling feeding in early life

The hypothalamic melanocortin system plays a pivotal role in controlling energy balance and feeding behavior, but the processes that underlie the development of this circuit are still not fully understood. Oxytocin (OT), traditionally associated with parturition and social behaviors, has recently been recognized as an important developmental signal with enduring effects on metabolism. In a study published in PLOS Biology, Pierre-Yves Barelle (Inserm U1172, Lille Neuroendocrinology) and collaborators show that OT neurons actively guide the maturation of melanocortin circuits within a restricted neonatal critical window. Using chemogenetic manipulations in mice, they found that temporarily silencing OT neurons during the first week after birth selectively impaired projections from pro-opiomelanocortin (POMC) and agouti-related peptide (AgRP) neurons to the paraventricular nucleus of the hypothalamus, while leaving other target regions unaffected. These effects were strictly age-dependent: applying the same chemogenetic manipulations later in life, during the juvenile period or adulthood, did not alter melanocortin connectivity. At the mechanistic level, the authors demonstrate that OT neurons regulate the formation of melanocortin circuits through SNARE-dependent vesicular release and activation of OT receptors. Consistent with these findings, pharmacological inhibition of OT receptors during the neonatal period recapitulated the structural abnormalities and resulted in long-term metabolic disturbances in adulthood.

Notably, chemogenetic activation of OT neurons in neonatal mice rescued defective POMC projections in a *Mage12* knockout model of Prader-Willi syndrome, underscoring the pathological significance of this pathway. Altogether, these findings establish OT as a paracrine neurotrophic factor that programs hypothalamic feeding circuits early in life, offering new insight into the developmental roots of metabolic disorders and suggesting opportunities for time-sensitive therapeutic interventions.



Légende : Image de microscopie confocale montrant les neurones à ocytocine (fluorescence rouge et verte) et leurs projections au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Bergoin R, Torcini A, Deco G, Quoy M, Zamora-López G (2025) Emergence and maintenance of modularity in neural networks with Hebbian and anti-Hebbian inhibitory STDP. *PLoS Comput Biol* 21(4): e1012973. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012973>

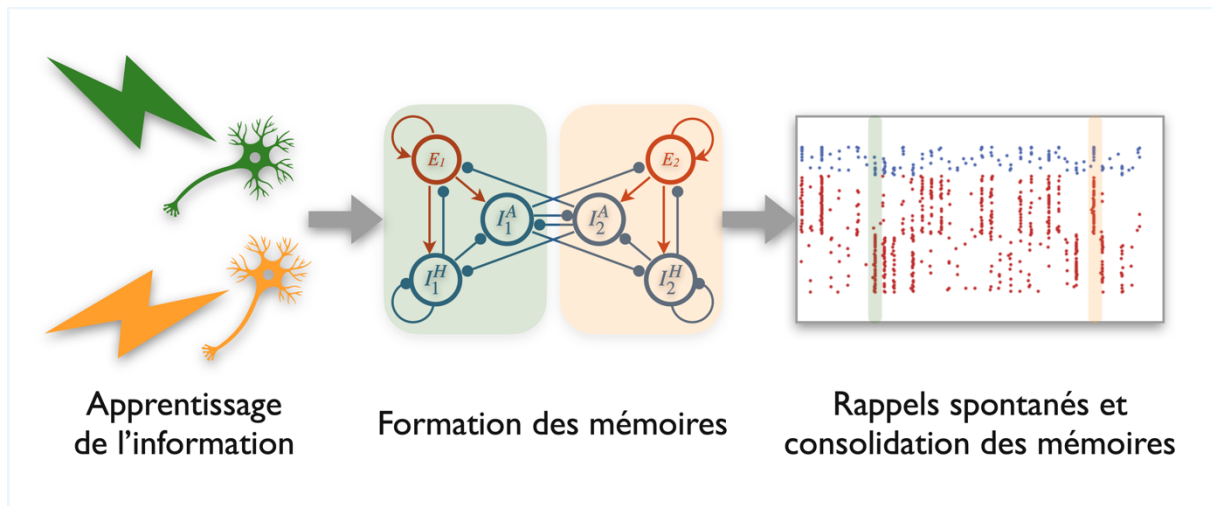
Émergence et maintien de la mémoire dans les réseaux neuronaux artificiels

On pense que l'organisation modulaire et hiérarchique du cerveau favorise la coexistence de processus d'information de ségrégation (spécialisation) et d'intégration (liaison). Une question pertinente consiste à comprendre comment une telle architecture émerge naturellement et se maintient au fil du temps, compte tenu de la nature plastique de la connectivité cérébrale. À la suite de preuves montrant que les cortex sensoriels s'organisent en assemblages sous l'effet de stimuli sélectifs, il a été démontré que des assemblages neuronaux stables peuvent émerger grâce à une stimulation ciblée, intégrant diverses formes de plasticité synaptique en présence de mécanismes homéostatiques et/ou de contrôle. Nous montrons ici que de simples règles de plasticité dépendante du timing des spikes (STDP), basées uniquement sur les temps des spikes pré- et post-synaptiques, peuvent également conduire à un encodage stable des mémoires en l'absence de tout mécanisme de contrôle. Nous développons un modèle de neurones à spikes, entraînés par des stimuli ciblant différentes sous-populations. Le modèle présente certaines caractéristiques biologiquement plausibles : (i) il contient des neurones excitateurs et inhibiteurs avec STDP hebbien et anti-hebbien ; (ii) ni l'activité neuronale ni les poids synaptiques ne sont figés après la phase d'apprentissage. Au contraire, les neurones peuvent se déclencher spontanément tandis que la plasticité synaptique reste active. Nous constatons que seule la combinaison de deux sous-populations STDP inhibitrices permet la formation de modules stables dans le réseau, chaque sous-population jouant un rôle distinctif. La sous-population hebbienne contrôle l'activité de décharge, tandis que les neurones anti-hebbiens favorisent la sélectivité des motifs. Après la phase d'apprentissage, le réseau se stabilise dans un état de repos asynchrone et irrégulier. Cette activité post-apprentissage est associée à des rappels spontanés de mémoire qui s'avèrent fondamentaux pour la consolidation à long terme des mémoires apprises. En raison de sa simplicité, le modèle présenté peut servir de banc d'essai pour des recherches plus approfondies sur le rôle joué par le STDP dans le stockage et le maintien de la mémoire.

Emergence and maintenance of memory in artificial neural networks

The modular and hierarchical organization of the brain is believed to support the coexistence of segregated (specialization) and integrated (binding) information processes. A relevant question is yet to understand how such architecture naturally emerges and is sustained over time, given the plastic nature of the brain's wiring. Following evidences that the sensory cortices organize into assemblies under selective stimuli, it has been shown that stable neuronal assemblies can emerge due to targeted stimulation, embedding various forms of synaptic plasticity in presence of homeostatic and/or control mechanisms. Here, we show that simple spike-timing-dependent plasticity (STDP) rules, based only on pre- and post-synaptic spike times, can also lead to the stable encoding of memories in the absence of any control mechanism. We develop a model of spiking neurons, trained by stimuli targeting different sub-populations. The model satisfies some biologically plausible features: (i) it contains excitatory and inhibitory neurons with Hebbian and anti-Hebbian STDP; (ii) neither the neuronal activity nor the synaptic weights are frozen after the learning phase. Instead, the neurons are allowed to fire spontaneously while synaptic plasticity remains active. We find that only the combination of two inhibitory STDP sub-populations allows for the formation of stable modules in the network, with each sub-population playing a distinctive role. The

Hebbian sub-population controls for the firing activity, while the anti-Hebbian neurons promote pattern selectivity. After the learning phase, the network settles into an asynchronous irregular resting-state. This post-learning activity is associated with spontaneous memory recalls which turn out to be fundamental for the long-term consolidation of the learned memories. Due to its simplicity, the introduced model can represent a test-bed for further investigations on the role played by STDP on memory storing and maintenance.



Légende : Schéma conceptuel du processus de formation et de consolidation des mémoires. L'apprentissage encode l'information à travers l'activité de populations neuronales distinctes, dans des réseaux récurrents où des ensembles neuronaux spécifiques se forment et interagissent. Des réactivations de ces ensembles contribuent à la consolidation des traces mnésiques au cours du temps.

Iwasaki M, Lefevre A, Althammer F, Clauss Creusot E, Lapies O, Petitjean H, Hilfiger L, Kerspern D, Melchior M, Küppers S, Krablicher Q, Patwell R, Kania A, Gruber T, Kirchner MK, Wimmer M, Frohlich H, Dotsch L, Schimmer J, Herpertz SC, Ditzen B, Schaaf CP, Schoenig K, Bartsch D, Gugula A, Trenk A, Blasiak A, Stern JE, Darbon P, Grinevich V, Charlet A. An analgesic pathway from parvocellular oxytocin neurons to the periaqueductal gray in rats. *Nature Communication* 14(1):1066.

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 nous avons encore peu de connaissances sur la manière dont l'intégration et la modulation du message nociceptif a lieu au sein de la PAG. 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 expriment 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 quelle que soit 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.

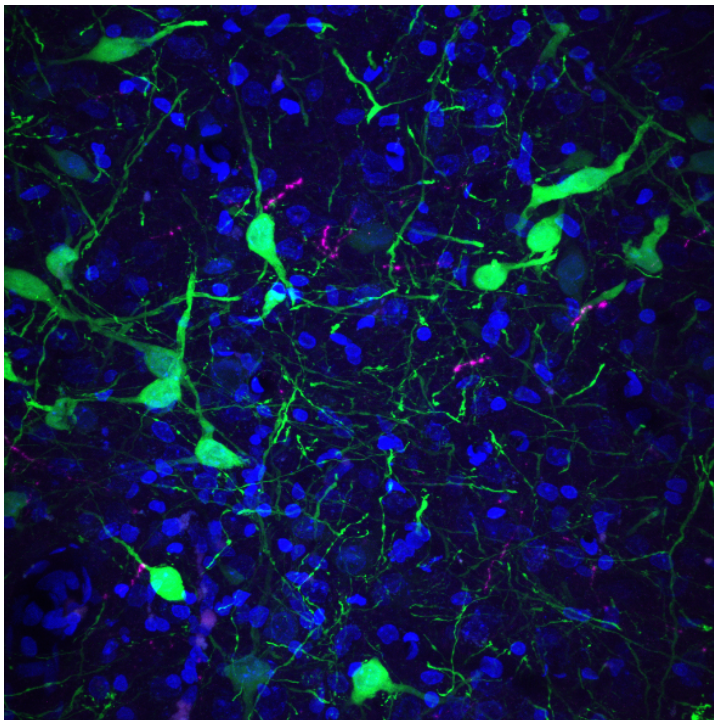
The great journey of oxytocin to alleviate pain

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 périaqueducule induira un apaisement des douleurs, chez la femme et l'homme. Les noyaux cellulaires sont visualisés en bleu. @Charlet lab

Chouvaeff, M., Descamps, A., Bagur, S., Macé, L., Benchenane, K., & Gallopin, T. (2025). A top-down control of stress-induced REM sleep shortening. *Current Biology*, 35(17), 4151-4164.

Sous stress, le cortex préfrontal écourte le sommeil paradoxal en recrutant un centre hypothalamique du sommeil lent

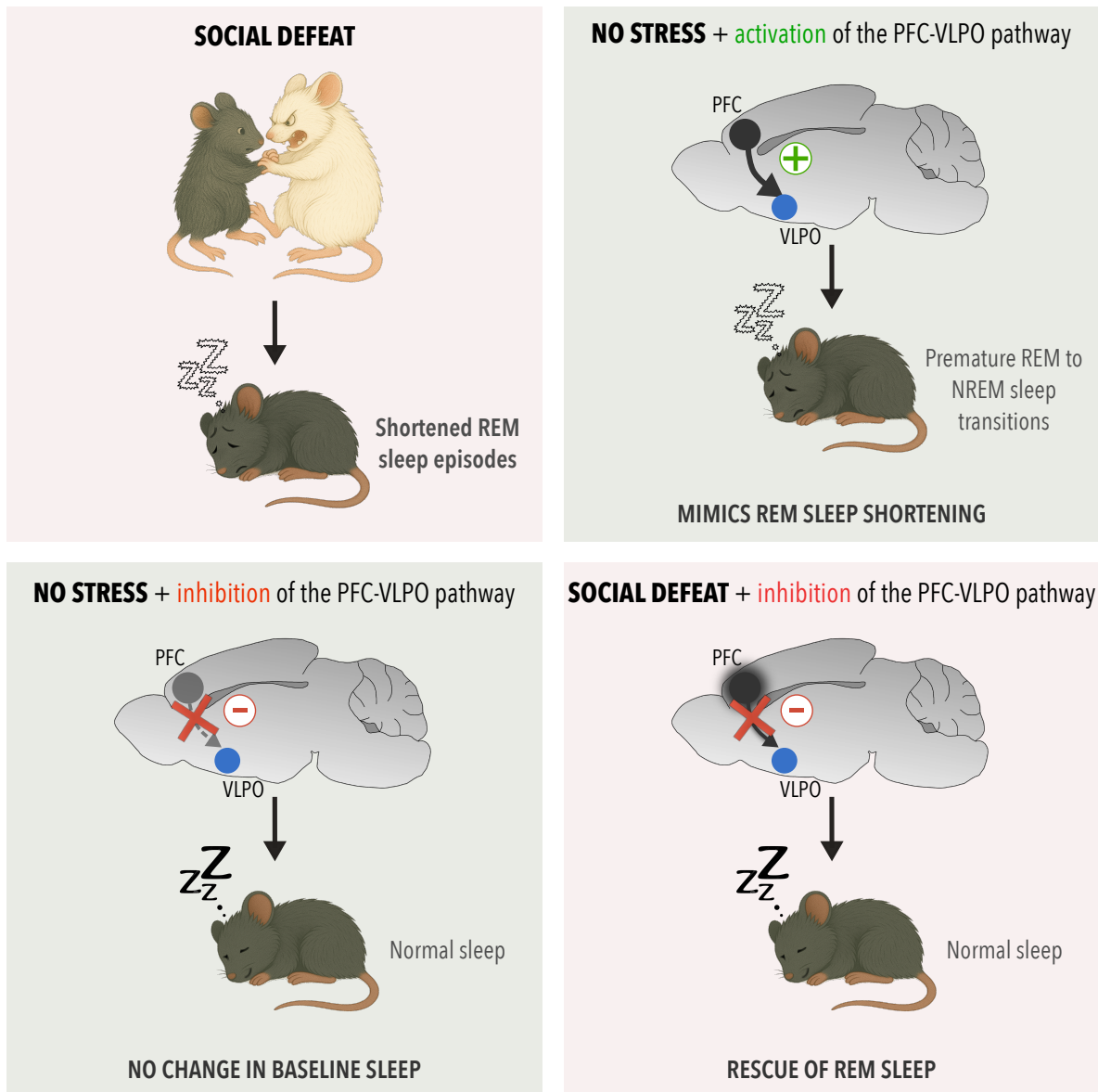
Les régions cérébrales qui contrôlent les différents états de vigilance, l'éveil, le sommeil paradoxal et le sommeil lent, sont aujourd'hui bien connues et précisément décrites. En revanche, les mécanismes par lesquels le cerveau ajuste l'organisation du sommeil en réponse aux changements environnementaux, tels qu'un stress, restent encore largement méconnus. Dans nos recherches, nous avons exploré l'idée qu'une région du cerveau impliquée dans la gestion du stress, le cortex préfrontal, pourrait influencer directement un centre clé du sommeil appelé noyau préoptique ventrolatéral (VLPO). Chez la souris, nous avons enregistré l'activité cérébrale pendant le sommeil et manipulé précisément la connexion entre ces deux régions, soit en l'activant, soit en la bloquant. Un stress social, provoqué par une défaite face à une autre souris, entraîne d'abord une phase d'insomnie. Lorsque les souris stressées parviennent ensuite à dormir, la quantité totale de sommeil est comparable à celle des souris contrôles. En revanche, son organisation est profondément modifiée : les épisodes de sommeil paradoxal deviennent plus courts et semblent plus fragmentés, avec une augmentation des épisodes brefs et une diminution des épisodes longs. Cette altération rappelle la fragmentation du sommeil paradoxal observée chez les personnes présentant des symptômes de stress post-traumatique *et persiste jusqu'à huit heures après l'événement stressant*. Lorsque nous bloquons la connexion entre le cortex préfrontal et le VLPO, cet effet du stress disparaît, et les souris retrouvent un sommeil paradoxal normal. À l'inverse, l'activation artificielle de cette voie suffit à raccourcir les épisodes de sommeil paradoxal, même en l'absence de stress. Ce raccourcissement du sommeil paradoxal est au profit d'une transition vers le sommeil lent, en accord avec le rôle déjà bien établi du VLPO. Fait notable, bloquer cette connexion dans des conditions normales, sans stress, n'entraîne aucun changement du sommeil.

Nos travaux montrent que le cortex préfrontal est spécifiquement recruté en situation de stress pour modifier la qualité du sommeil, en raccourcissant les phases de sommeil paradoxal et en favorisant les transitions vers le sommeil lent, sans pour autant en modifier la quantité totale. Ce mécanisme pourrait ainsi réduire le temps passé dans un état de forte vulnérabilité, permettant à l'organisme de rester plus alerte et mieux préparé à faire face aux dangers potentiels de son environnement.

Under stress, the prefrontal cortex shortens REM sleep by recruiting a hypothalamic centre for slow-wave sleep.

The brain regions that regulate wakefulness, REM (Rapid Eye Movement) sleep, and NREM (Non-Rapid Eye Movement) sleep have been mapped in remarkable detail. However, we still know relatively little about how the brain reorganizes sleep when facing environmental challenges such as stress. In our research, we tested the idea that the prefrontal cortex, a region involved in stress regulation, can directly influence a major sleep center known as the ventrolateral preoptic nucleus (VLPO). Using mice, we recorded brain activity during sleep while selectively activating or inhibiting the connection between these two regions. We found that social stress, induced by defeat against another mouse, first produces a period of insomnia. When the stressed mice eventually return to sleep, their overall sleep quantity is unchanged compared to controls. However, the structure of their sleep is markedly altered: REM sleep episodes become shorter and seem more fragmented, with more brief episodes and fewer consolidated ones. This pattern resembles the REM sleep fragmentation commonly reported in people with post-traumatic stress disorder and persists for up to eight hours after the stressful event. Importantly, blocking the connection between the prefrontal cortex and the VLPO prevents these stress-induced changes, restoring normal REM sleep. Conversely, artificially activating this pathway shortens REM episodes even in the absence of stress and promotes transitions to NREM sleep, in line with the VLPO's well established role. Notably, inhibiting this pathway under baseline, stress-free conditions, has no effect on sleep. Together, these findings show that the prefrontal cortex is selectively recruited during stress to reshape sleep architecture, specifically by shortening REM sleep

and facilitating transitions to NREM sleep, without reducing total sleep quantity. This adaptive mechanism may help limit the time spent in a particularly vulnerable sleep state, enabling the organism to remain more alert to respond to potential environmental threats.



Légende : En condition de défaite sociale (haut gauche), on observe une réduction du sommeil paradoxal (REM). L'activation du circuit préfrontal-VLPO (PFC→VLPO) en absence de stress (haut droite) reproduit ce phénotype, en induisant des transitions prématurées du REM vers le sommeil non-REM. À l'inverse, l'inhibition de ce circuit en condition basale (bas gauche) n'altère pas significativement le sommeil. Enfin, l'inhibition du circuit PFC→VLPO après défaite sociale (bas droite) restaure le sommeil paradoxal, suggérant un rôle causal de cette voie dans la régulation du REM induite par le stress.

Morabito A*, Zerlaut Y*, Dhanasobhon D, Berthaux E, Martins Pinho C, Tzilivaki A, Moneron G, Cathala L, Poirazi P, Bacci A*, DiGregorio DA*, Lourenço J*, Rebola N*. Distinct dendritic integration strategies control dynamics of inhibition in the neocortex. *Neuron*. 2025 Sep 17;113:2962-2978. doi: 10.1016/j.neuron.2025.05.029. (Open Access, CC BY 4.0).

Les dendrites comme principe de spécialisation fonctionnelle des interneurons corticaux

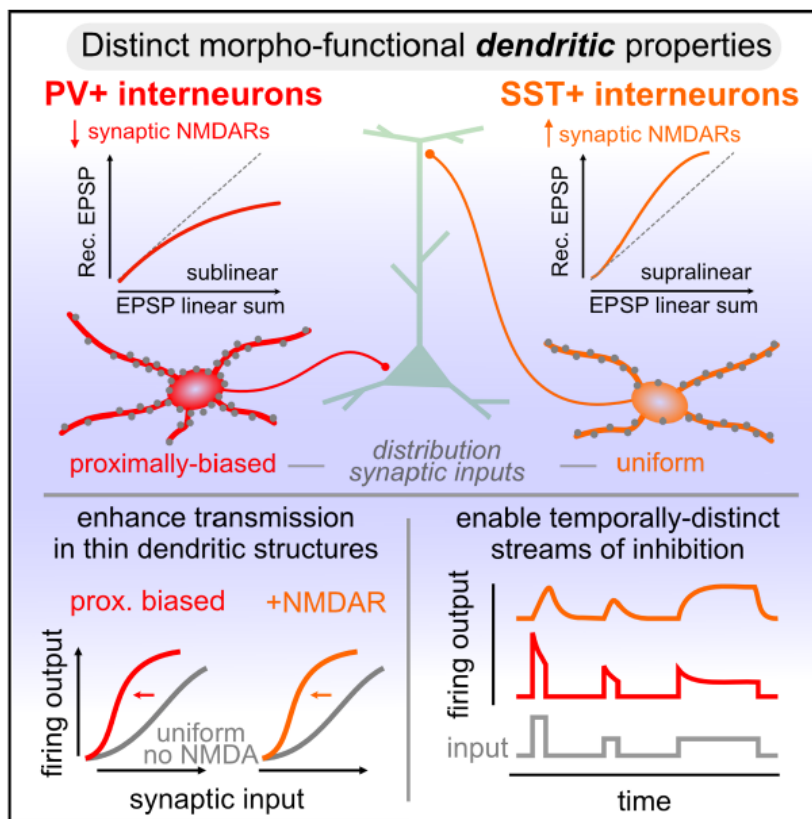
Les neurones reçoivent la majorité de leurs entrées synaptiques sur les dendrites. Loin d'être de simples relais passifs, les dendrites jouent un rôle actif dans l'intégration des signaux. Si ce rôle est bien établi dans les neurones excitateurs glutamatergiques, il reste moins bien compris dans les interneurons inhibiteurs, pourtant essentiels à la régulation de l'activité corticale. Dans cette étude, Morabito et ses collègues ont analysé les deux principales classes d'interneurones inhibiteurs corticaux, les neurones SST (somatostatine) et PV (parvalbumine), et montrent qu'ils utilisent des stratégies dendritiques distinctes pour traiter les entrées excitatrices.

Chez les neurones SST, les synapses excitatrices sont réparties de manière homogène sur l'arbre dendritique. Lorsqu'elles sont activées à proximité dans l'espace et le temps, leurs réponses peuvent se sommer de façon supralinéaire, produisant une réponse supérieure à la simple addition attendue. Cette amplification dépend des récepteurs NMDA, qui favorisent une intégration plus forte et prolongée. À l'inverse, chez les neurones PV, les entrées excitatrices sont davantage concentrées près du soma et l'intégration est plus sublinéaire, ce qui limite la réponse combinée. En accord avec cela, les dendrites PV montrent une contribution plus faible des récepteurs NMDA. La modélisation computationnelle montre que l'augmentation de la densité synaptique en récepteurs NMDA (stratégie SST) comme la localisation plus proximale des synapses (stratégie PV) améliorent toutes deux l'efficacité synaptique, mais conduisent à des propriétés de calcul distinctes. Les neurones PV, dotés de dendrites plus passives et d'entrées synaptiques situées plus près du soma, sont mieux adaptés au traitement de signaux rapides avec une grande précision temporelle. Les neurones SST, au contraire, intègrent sur des fenêtres temporelles plus longues, soutenant des réponses plus durables à des changements lents via une intégration médiée par les récepteurs NMDA. Testées *in vivo*, ces prédictions sont confirmées par des différences de temporalité des réponses aux stimuli visuels entre les neurones PV et SST, cohérentes avec leurs propriétés dendritiques. Ces résultats établissent que la spécialisation dendritique des interneurons PV et SST constitue un principe fonctionnel majeur de l'inhibition corticale, reliant architecture synaptique et propriétés d'intégration aux dynamiques temporelles distinctes observées *in vivo*.

Dendrites as a mechanism for functional specialization in cortical interneurons

Neurons receive most of their synaptic inputs on dendrites—the tree-like branches that extend from the cell body. Rather than acting as passive “wires” that simply transmit signals to the soma, dendrites actively shape how signals are integrated and interpreted. Although this role is well established in excitatory glutamatergic neurons, much less is known about dendritic function in inhibitory interneurons, which regulate cortical activity and help maintain balanced, coordinated network dynamics. In this study, Morabito and colleagues examined the two major classes of cortical inhibitory interneurons, SST (somatostatin-expressing) and PV (parvalbumin-expressing) cells, and found that they use distinct dendritic strategies to receive and process excitatory input. In SST cells, excitatory synapses are distributed relatively evenly across the dendritic tree and can summate supralinearly when activated close together in space and time, producing responses larger than expected from simple addition. This amplification depends on NMDA receptors, which promote stronger, longer-lasting integration. PV cells show the opposite pattern: excitatory inputs are concentrated nearer the soma, and integration is more sublinear, yielding more limited combined responses. Consistent with this, PV dendrites show weaker NMDA receptor contributions. Computational modeling further showed that, although both, increased synaptic NMDAR density (the SST strategy) and more proximal synapse placement (the PV strategy) can enhance synaptic efficacy, the two different strategies give rise to distinct computational properties. PV cells, with more passive dendrites and clustered perisomatic inputs, are better suited to tracking fast, rapidly changing signals with high temporal

precision. In contrast, SST cells integrate inputs over longer time windows, supporting more sustained responses to slower changes through slower NMDAR-mediated integration. These predictions were tested in vivo and the authors found matching differences in visual response timing: PV and SST cells exhibited distinct temporal response patterns consistent with their dendritic properties. These results establish that dendritic specialization in PV and SST interneurons is a major functional principle of cortical inhibition, linking synaptic architecture and integration properties to the distinct temporal dynamics observed in vivo.



Légende : Graphical abstract de l'article montrant les différences d'intégration dendritique entre interneurons PV et SST et leurs conséquences sur la dynamique temporelle de l'inhibition corticale. Source : figure de l'article original, réutilisable avec attribution (article Open Access sous licence CC BY 4.0).

Nguyen, V., Gros, C. & Stell, B.M. Rapid motor skill adjustment is associated with population-level modulation of cerebellar error signals. *Nat Neurosci* 29, 136–146 (2026). <https://doi-org.insb.bib.cnrs.fr/10.1038/s41593-025-02126-7>

Comment notre cerveau corrige ses erreurs de mouvement en un temps record

Apprendre à viser juste, que ce soit pour lancer un ballon ou manipuler un outil, repose sur une capacité fascinante de notre cerveau : l'adaptation motrice. Depuis des décennies, le cervelet est reconnu comme le siège de cet apprentissage. La théorie classique suggère que des "fibres grimpantes" envoient des signaux d'erreur aux cellules de Purkinje, déclenchant des ajustements synaptiques qui corrigent nos mouvements futurs. Cependant, un mystère subsistait : comment ces signaux, souvent décrits comme de simples impulsions binaires "tout ou rien", peuvent-ils indiquer la direction ou l'ampleur d'une erreur pour permettre une correction rapide ?

Dans cette étude publiée dans *Nature Neuroscience*, nous avons développé un nouveau paradigme comportemental chez la souris. Les animaux utilisent un joystick pour amener une source d'eau à leur bouche, tandis que nous introduisons des perturbations imprévisibles en modifiant le "gain" du système (le rapport entre le mouvement du bras et celui de la source d'eau récompense). Grâce à l'imagerie calcique biphotonique, nous avons observé l'activité de larges populations de cellules de Purkinje en temps réel.

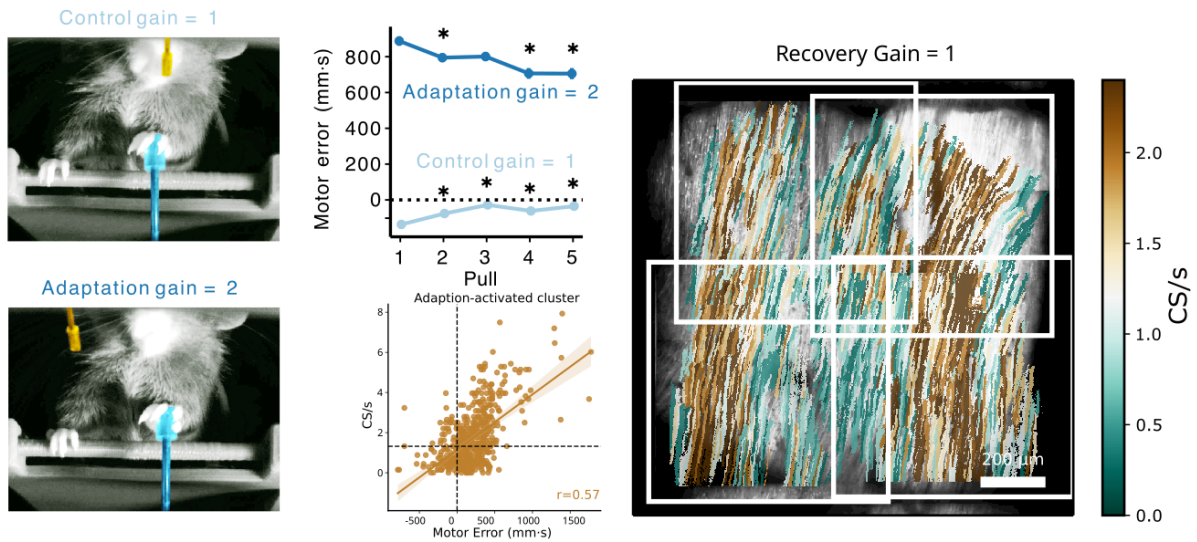
Nos résultats révèlent une organisation spatiale inédite : les cellules de Purkinje sont organisées en bandes longitudinales (parasagittales) qui réagissent de manière réciproque. Lorsqu'une erreur survient, certaines bandes s'activent massivement tandis que d'autres s'inhibent, codant le signe (direction) et l'amplitude de l'erreur. Ce codage de population permet au cervelet de distinguer si un mouvement a "dépassé" ou n'est pas suffisant pour atteindre sa cible. Nous avons démontré que cette modulation est corrélée à une adaptation comportementale extrêmement rapide, visible dès l'essai suivant.

How our brain corrects its movement errors in record time

Mastering motor skills requires the brain to constantly calibrate movements based on performance errors. The cerebellum is central to this process, utilizing supervised learning where "climbing fibers" provide error signals to Purkinje cells. Despite its importance, a fundamental question has remained: if individual climbing fiber signals are "all-or-nothing" events, how does the cerebellum distinguish between errors in opposite directions to drive fast, trial-by-trial adaptation?

In our study, we addressed this by training mice in a sophisticated joystick-pulling task where we introduced sensorimotor perturbations by doubling or restoring the gain of the movement. Using two-photon calcium imaging, we monitored the activity of hundreds of Purkinje cells simultaneously as the mice adapted their behavior.

We discovered that Purkinje cells are organized into distinct parasagittal bands that exhibit reciprocal modulation of their complex spike activity. When a perturbation occurs, one population of cells increases its firing rate while a neighboring band decreases its activity. This population-level response effectively encodes both the sign (direction) and magnitude of the sensorimotor mismatch. We found that the intensity of this collective signal is a strong predictor of how much the mouse will adjust its movement on the very next trial. Furthermore, we showed that these error signals are not merely sensory responses; they are specific to active movement, as they are largely cancelled out when the same sensory stimulus is passively replayed to the animal.



Légende : Les souris actionnent un joystick qui contrôle la position d'un orifice de léchage afin de recevoir des gouttelettes d'eau. L'activité des cellules de Purkinje code le signe et l'amplitude du décalage sensorimoteur. Des groupes organisés de cellules sont modulés réciproquement par l'amplitude de l'erreur.

Muzellec, S., Alamia, A., Serre, T., & VanRullen, R. (2025). Enhancing deep neural networks through complex-valued representations and Kuramoto synchronization dynamics. *Transactions in Machine Learning Research (TMLR)*.

Des modèles computationnels montrent que la synchronie neuronale renforce la perception visuelle

Notre cerveau est capable de reconnaître rapidement des objets, même lorsque l'image est floue, bruitée ou que plusieurs éléments se chevauchent. Cette capacité repose en partie sur la manière dont les neurones se coordonnent entre eux. De nombreuses études suggèrent que les neurones peuvent se « synchroniser », c'est-à-dire activer leurs signaux au même moment, pour regrouper les éléments appartenant au même objet. Cette idée, appelée hypothèse de la synchronisation, occupe une place importante en neurosciences, mais il reste difficile de démontrer concrètement son rôle fonctionnel. En revanche, les systèmes d'intelligence artificielle actuels, bien qu'impressionnants, ne fonctionnent pas de cette manière. Ils traitent l'information sans véritable mécanisme de synchronisation interne. Cela peut les rendre fragiles lorsqu'ils sont confrontés à des situations plus complexes que celles sur lesquelles ils ont été entraînés.

Dans ce travail, nous avons exploré une idée simple mais ambitieuse : et si l'on ajoutait aux réseaux neuronaux artificiels un mécanisme inspiré de cette synchronisation cérébrale ? Nous avons développé des modèles dans lesquels les neurones artificiels peuvent se synchroniser entre eux de manière dynamique, un peu comme des neurones qui oscillent ensemble. Nous avons ensuite testé ces modèles sur des tâches visuelles difficiles : images bruitées, objets qui se superposent, images présentant de nouvelles variations. Les réseaux intégrant cette forme de synchronisation se montrent plus robustes et plus performants que les modèles classiques. Ils parviennent à mieux organiser l'information visuelle et à distinguer les objets correctement.

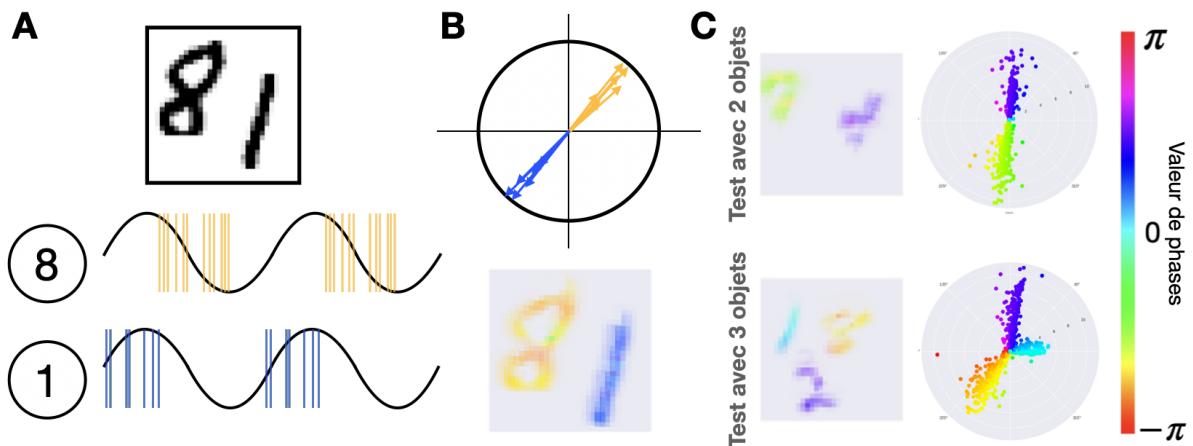
Ces résultats montrent non seulement que s'inspirer plus fidèlement du fonctionnement des neurones dans le cerveau peut améliorer l'intelligence artificielle, mais renforcent l'hypothèse selon laquelle la synchronisation contribue concrètement à l'organisation de la perception biologique. En apportant une preuve computationnelle que ce mécanisme améliore le traitement de l'information, ce travail renforce l'idée que la synchronie neuronale n'est pas qu'un phénomène observé, mais un principe potentiellement central de l'organisation cérébrale.

Computational models show that neural synchrony enhances visual perception

Our brain can recognize objects quickly and reliably, even when images are noisy, blurred, or cluttered with overlapping elements. One possible reason lies in how neurons coordinate with one another. Research suggests that neurons can “synchronize,” responding in coordinated rhythms that help group together features belonging to the same object. This so-called synchrony hypothesis has been influential in neuroscience, yet directly demonstrating its functional role has remained challenging. Modern artificial intelligence systems, despite their impressive achievements, do not typically operate in this way. Most artificial neural networks process information without internal mechanisms resembling neural synchrony. As a result, they can fail when faced with complex or unfamiliar visual scenes.

In this study, we explored a simple but powerful idea: what if artificial neural networks were equipped with a brain-inspired synchronization mechanism? We developed models in which artificial neurons can dynamically synchronize with one another, similar to neurons oscillating together. We evaluated these models on challenging visual tasks involving noisy images, overlapping objects, and images with new variations. Networks incorporating synchronization consistently outperformed standard models. They were better at organizing visual information and more resilient under challenging conditions.

Importantly, these findings do more than improve artificial intelligence. They provide computational support for the neuroscientific theory that synchrony plays a functional role in perception. By showing that synchrony enhances information processing in artificial systems, this work strengthens the idea that neural synchrony is not merely a by-product of brain activity, but a potentially central mechanism for organizing perception.



Légende : La synchronie permet l'organisation des représentations visuelles dans le cerveau et les réseaux neuronaux artificiels. (A) Illustration du rôle de la synchronie neuronale dans la perception visuelle. Les deux chiffres illustrés doivent être représentés de manière distincte. Les neurones codent l'information sous forme d'oscillations. Lorsque les neurones se synchronisent (c'est-à-dire s'alignent temporellement) les éléments appartenant au même objet tendent à se regrouper. (B) Nous implémentons ce mécanisme à l'aide de représentations à valeurs complexes : chaque unité possède une amplitude et une phase. Des dynamiques de synchronisation permettent aux unités représentant un même objet de s'aligner en phase, formant ainsi des regroupements cohérents dans l'espace des phases. La carte illustre cette organisation pour les chiffres présentés dans le panneau A. (C) Évaluation du modèle sur des images contenant deux puis trois chiffres. Les cartes de phase (à gauche) et les distributions circulaires correspondantes (à droite) montrent que la synchronisation permet de former des regroupements distincts pour chaque objet. Même lorsque la scène devient plus complexe, le mécanisme de synchronie favorise une organisation plus robuste et structurée des représentations visuelles.

Gandaux C, Sallet J, Amiez C, Autran-Clavagnier D, Morel-Latour V, Goussi-Denjean C, Fontanier V, Misery P, Lamy C, Lambertson F, Lavigne M, Kremer EJ, Wilson CRE, Procyk E. Motivational control is implemented by a cingulo-prefrontal network. *Curr Biol*. 2025 Nov 17;35(22):5618-5625.e4. doi: 10.1016/j.cub.2025.10.003. Epub 2025 Oct 29. PMID: 41167195.

Un circuit neuronal frontal médio-latéral qui énergis le comportement

Pourquoi persévérons-nous dans certaines tâches mêmes si les récompenses sont rares ? Dans un article publié dans *Current Biology*, l'équipe Neurobiologie des Fonctions Exécutives (NEF) de l'INSERM U1208, SBRI, identifie une voie cérébrale au sein du cortex frontal chez le singe, impliquée dans le maintien de l'engagement dans une tâche d'exploration.

Le dysfonctionnement de voies cérébrales spécifiques a été associé à de nombreux troubles psychiatriques. Par exemple les voies entre différentes régions du cortex cingulaire et le cortex préfrontal latéral ont été régulièrement associées à des cas de schizophrénie ou de dépression. Il reste toutefois très difficile de moduler l'activité de ces voies de manière ciblée et contrôlée. La plupart des thérapies pharmacologiques utilisées dans ces troubles ont un impact systémique.

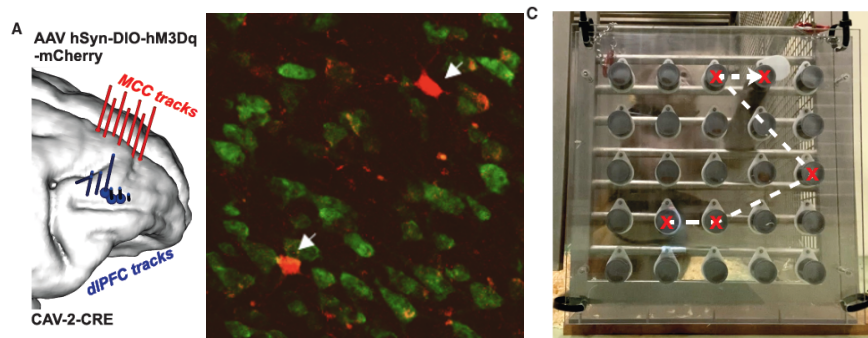
L'équipe a utilisé une approche pharmacogénétique basée sur deux vecteurs viraux ciblant les neurones composant la voie directe entre le cortex cingulaire médian (MCC) et le cortex préfrontal dorsolatéral (dIPFC) chez le macaque, afin d'induire l'expression du récepteur activateur hM3Dq. Grâce à cette approche, les neurones reliant le MCC au dIPFC pouvaient être activés directement et sélectivement par injection intramusculaire du ligand DCZ. L'étude a validé le ciblage voie-spécifique fonctionnellement par IRM fonctionnelle puis, après l'étude comportementale, par immunohistochimie.

Les animaux ont été testés dans une tâche de fourragement sur un panneau à 5x5 trous, fermés par des occlusions opaques amovibles, contenant chacun une récompense (figure). Le panneau est placé dans la volière d'hébergement et le comportement enregistré après injection intra musculaire de saline ou de DCZ. La tâche induit naturellement un comportement adaptif de recherche de récompense, impliquant mémoire à court terme et adaptation des décisions à la présence ou l'absence de récompense, et finalement la décision d'arrêter ou pas de fourrager.

La stimulation de la voie MCC-LPFC par DCZ énergisait l'engagement des animaux dans la tâche, i.e. le maintien du fourragement malgré l'absence de récompense, sans modifier les capacités de mémoire et sans changer l'adaptation rapide aux récompenses ou aux erreurs. La perturbation de cette voie cortico-corticale frontale, du cortex médian vers le cortex latéral des primates, induit donc une modulation de la motivation et de l'engagement dans la tâche *sans* altérer la flexibilité cognitive.

Motivational control is implemented by a cingulo-prefrontal network

Adaptive cognitive functions are associated with interactions between the midcingulate cortex (MCC) and dorsolateral prefrontal cortex (dIPFC), two regions of the primate brain thought to implement executive functions at different timescales. The MCC-dIPFC interaction is proposed to play a role in short-term adaptation such as post-error adaptation, which can be revealed trial to trial by (for example) post-error slowing. Analyses of correlative neural dynamics in MCC and LPFC support such interactions; however, it is unclear whether this is through direct MCC-dIPFC connections or via indirect subcortical pathways. The MCC-dIPFC interaction could also contribute to long-term adaptation. MCC neurons integrate outcome information over many trials, which could provide dIPFC with information to drive choices about when and how to engage in a task or to make exploit-explore shifts during foraging. Beyond theoretical conjectures, it remains unclear how networks of prefrontal cortical regions implement these functions. Here we used pathway-specific DREADDs in primates to reveal the unique contribution of the direct neuronal connections between the MCC and the dIPFC to voluntary behavior. Combining behavioral, neuroimaging, and immunohistological tools, we show that DREADD-mediated activation of feedback projections from MCC to dIPFC in macaques specifically leads to increased engagement in a foraging task, but it does not alter animals' trial-to-trial adaptive strategy. We conclude that a critical role for the MCC-dIPFC pathway is in the temporally extended motivational control of behavior rather than in rapid adaptation.



Légende : Gauche: les lignes rouges représentent les trajets d'injection dans le MCC du vecteur AAV hSyn-DIO-hM3Dq-mCherry. Les lignes bleues représentent les trajets d'injection dans le dlPFC du vecteur CAV-2-CRE.

Milieu : de neurones immunoréactifs à la mCherry dans le fond et la crête dorsale du sillon cingulaire
 Droite : Singe effectuant une succession de choix aléatoires dans le cadre d'une tâche de recherche spatiale de nourriture.

Wiegering A, Anselme I, Brunetti L, Metayer-Derout L, Calderon D, Thomas S, Nedelec S, Eschstruth A, Serpieri V, Catala M, Antoniewski C, Schneider-Maunoury S, Stedman A. A differential requirement for ciliary transition zone proteins in human and mouse neural progenitor fate specification. *Nat Commun.* 2025 Apr 5;16(1):3258. doi: 10.1038/s41467-025-58554-3. PMID: 40188187; PMCID: PMC11972330.

Une différence inattendue dans la fonction des gènes de ciliopathies selon l'espèce et le stade de développement révélée par les organoïdes neuraux humains

Les cils primaires sont des antennes cellulaires qui reçoivent des signaux chimiques et physiques de l'environnement, assurant un développement et un fonctionnement normal des organes. Chez l'homme, des défauts de formation et de fonction des cils sont la cause d'un ensemble de maladies rares, les « ciliopathies », fréquemment associées à des anomalies neurodéveloppementales dont l'étiologie n'est pas bien comprise.

Dans une étude parue dans *Nature Communications*, Antonia Wiegering, Aline Stedman et leurs collaborateurs ont utilisé des organoïdes de moelle épinière dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC), afin d'étudier le rôle de 2 gènes de ciliopathies neurales : *RPGRIP1L* et *TMEM67*, dans la ciliogénèse et la différenciation des motoneurones. Une analyse longitudinale des organoïdes combinant transcriptomique et immunofluorescence a révélé trois résultats majeurs :

- De façon inattendue, ces protéines ne sont pas requises chez l'homme pour l'activation de la voie de signalisation SHH ni pour la formation des motoneurones, au contraire de la souris.
- Les défauts ciliaires observés chez les mutants diffèrent en fonction des stades de différenciation des organoïdes, mettant en évidence une régulation de la ciliogénèse dépendante du contexte cellulaire au cours du développement.
- Enfin, et de manière plus surprenante encore, les motoneurones humains mutés pour *RPGRIP1L* acquièrent une identité de cerveau postérieur aux dépens de l'identité moelle épinière « thoracique » des contrôles. Les auteurs ont retracé l'origine de ce défaut à une absence de cils dans les premières cellules à l'origine de la moelle épinière, appelées progéniteurs axiaux.

Les implications de ces travaux sont multiples pour la biologie des cils, le développement neuronal et les maladies humaines associées. Premièrement, ils révèlent une spécificité, selon le type cellulaire et l'espèce, de la stabilité des cils au cours du développement du système nerveux. Deuxièmement, ils révèlent un rôle inattendu des cils dans les progéniteurs axiaux et donc dans la spécification de l'axe du corps. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives de recherche sur l'origine des ciliopathies affectant le développement du système nerveux.

A differential requirement for ciliary transition zone proteins in human and mouse neural progenitor fate specification.

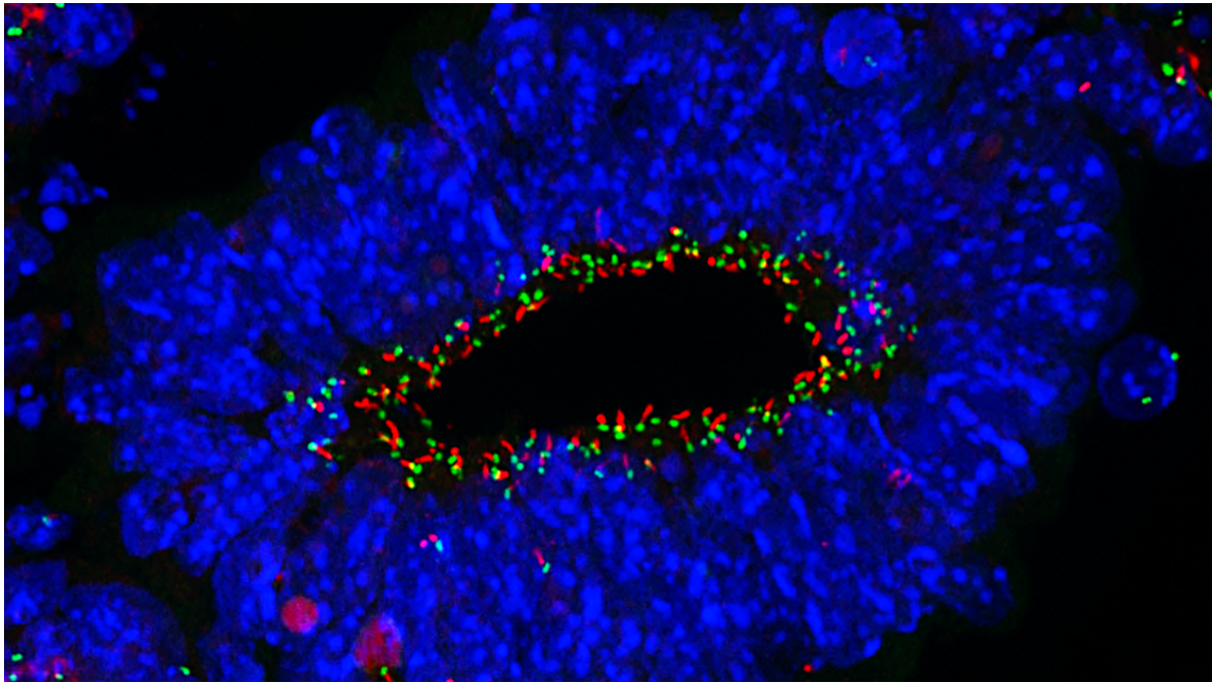
Primary cilia are cellular antennae that receive chemical and physical signals from the environment, ensuring normal organ development and function. In humans, defects in cilia formation and function cause a group of rare diseases, the "ciliopathies," frequently associated with neurodevelopmental abnormalities whose etiology is not well understood.

In a study published in *Nature Communications*, Antonia Wiegering, Aline Stedman and colleagues used spinal cord organoids derived from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) to investigate the role of two neural ciliopathy genes, *RPGRIP1L* and *TMEM67*, in ciliogenesis and motor neuron differentiation. A longitudinal analysis of the organoids combining transcriptomics and immunofluorescence revealed three major findings:

- Unexpectedly, these proteins are not required in humans for activation of the SHH signaling pathway or for motor neuron formation, unlike in mice.
- The ciliary defects observed in the mutants differ according to the organoid differentiation stages, highlighting a cellular context-dependent regulation of ciliogenesis during development.

- Finally, and even more surprisingly, human motor neurons mutated for RPGRIP1L acquire a hindbrain identity at the expense of the "thoracic" spinal cord identity of controls. The authors traced the origin of this defect to an absence of cilia in the first cells giving rise to the spinal cord, called axial progenitors.

The implications of this work are numerous for cilia biology, neuronal development, and related human diseases. First, it reveals a specificity, depending on cell type and species, in cilia stability during nervous system development. Second, it reveals an unexpected role for cilia in axial progenitors and thus in the specification of the body axis. These results open new avenues of research into the origin of ciliopathies affecting nervous system development.



Légende : Coupe d'organoïde spinal : les cils primaires à la surface des progéniteurs spinaux sont marqués par la protéine ARL13B (en rouge, axonème) et la gTubuline (en vert, base du cil).

Accelerated epigenetic aging in Huntington's disease involves polycomb repressive complex 1. Brulé B, Alcalá-Vida R, Penaud N, Scuto J, Mounier C, Seguin J, Khodaverdian SV, Cosquer B, Birmelé E, Legras S, Decraene C, Boutillier AL, Merienne K. *Nat. Commun.* 2025. doi: 10.1038/s41467-025-56722-z.

Maladie de Huntington : une accélération du vieillissement neuronal par érosion épigénétique

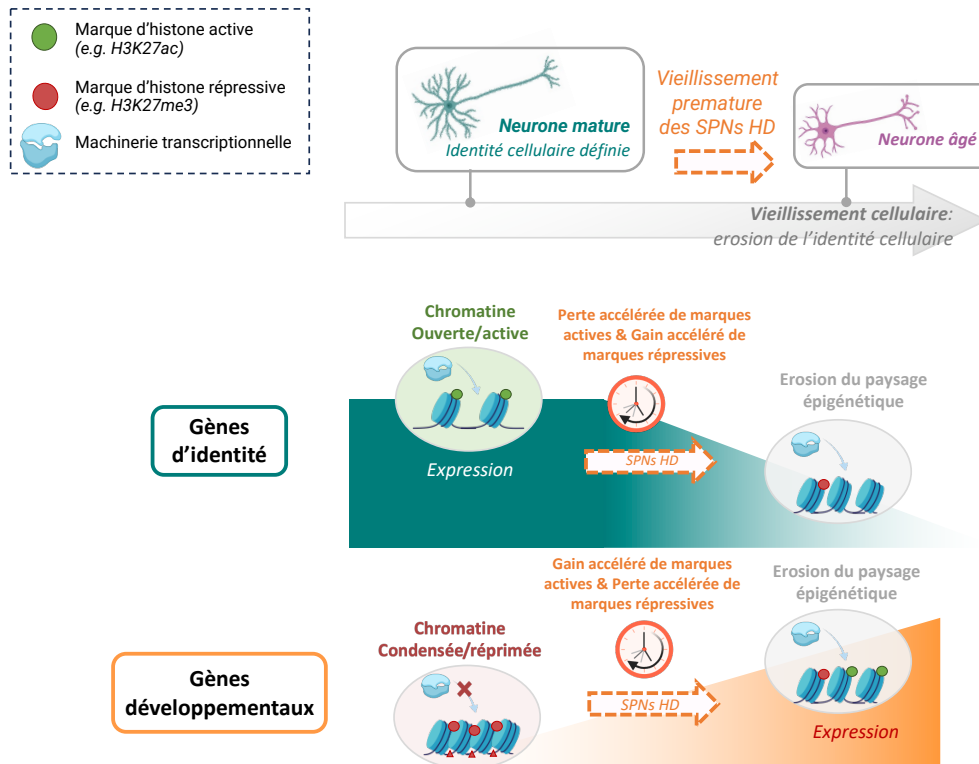
La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative progressive qui se manifeste généralement à l'âge adulte par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques, résultant principalement de la dégénérescence des neurones de projection épineux (SPNs) du striatum. La MH appartient à un groupe de plus de cinquante maladies génétiques causées par des expansions instables de répétitions en tandem. Elle est déclenchée par une expansion anormale d'une répétition t CAG dans le gène *HTT*. Cette mutation présente une instabilité somatique particulièrement marquée dans les SPNs, où le nombre de répétitions CAG augmente au fil du temps. L'instabilité somatique des répétitions CAG est causalement associée à la vulnérabilité neuronale dans la MH ; toutefois, les mécanismes moléculaires reliant cette instabilité à la neurodégénérescence demeurent mal compris. Dans une étude publiée dans *Nature Communications*, Karine Merienne (LNCA, Université de Strasbourg/CNRS) et ses collaborateurs identifient une dérégulation épigénétique comme mécanisme central sous-jacent à ce processus. Afin d'explorer cette hypothèse, les auteurs ont caractérisé le paysage épigénétique striatal avec une résolution spécifique de type cellulaire. Le tri de noyaux activé par fluorescence (FANS) a été combiné aux approches ChIP-seq et CUT&Tag afin de profiler les modifications post-traductionnelles des histones dans des noyaux striataux neuronaux et non neuronaux issus de deux modèles murins de la MH. Des marques d'histone répressives (H3K27me3, H2AK119ub) et actives (H3K27ac, H3K9ac, H3K18ac) ont été analysées. Une analyse couvrant trois stades de la maladie a permis d'évaluer la dynamique des altérations épigénétiques en fonction de l'âge. Les résultats montrent que les SPNs des souris modèles subissent une érosion épigénétique accélérée, conduisant à une perte progressive d'identité cellulaire et à un vieillissement prématuré. Notamment, ces neurones présentent une diminution accélérée des marques d'histones actives au niveau des gènes définissant l'identité des SPNs, associée à une perte de marques répressives sur des gènes du développement normalement réprimés dans les neurones matures. Sur le plan mécanistique, ces altérations impliquent le complexe PRC1, via un changement de paralogs au sein des sous-unités PRC1-CBX. Dans leur ensemble, ces travaux soutiennent un modèle selon lequel l'accélération de l'érosion épigénétique contribue à la vulnérabilité des neurones striataux dans la maladie de Huntington.

Huntington's disease: epigenetic erosion resulting in accelerated neuronal aging

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disorder that typically manifests in midlife with motor, cognitive, and psychiatric symptoms, resulting primarily from the degeneration of striatal spiny projection neurons (SPNs). HD belongs to a group of more than fifty genetic disorders caused by unstable tandem repeat expansions. HD is triggered by an abnormal expansion of a CAG trinucleotide repeat in the *HTT* gene. This mutation exhibits marked somatic instability in SPNs, where the number of CAG repeats increases over time. Somatic CAG instability is causally associated with neuronal vulnerability in HD; however, the molecular mechanisms linking repeat instability to neurodegeneration remain poorly understood.

In a study published in *Nature Communications*, Karine Merienne (LNCA, University of Strasbourg/CNRS) and colleagues identify epigenetic dysregulation as a central mechanism underlying this process. To address this question, the authors characterized the striatal epigenetic landscape at cell-type-specific resolution. Fluorescence-activated nuclei sorting (FANS) was combined with ChIP-seq and CUT&Tag approaches to profile histone post-translational modifications in neuronal and non-neuronal striatal nuclei from two HD mouse models. Both repressive (H3K27me3, H2AK119ub) and active (H3K27ac, H3K9ac, H3K18ac) histone marks were analyzed. A temporal design encompassing three disease stages—prodromal, early symptomatic, and advanced—enabled assessment of dynamic epigenetic changes during disease progression. The results demonstrate that SPNs in HD mice undergo accelerated epigenetic erosion, leading to progressive loss of cell identity and premature aging.

Notably, HD SPNs exhibit an accelerated depletion of active histone marks at genes defining SPN identity, coupled with a loss of repressive marks at developmental genes that are normally silenced in mature neurons. Mechanistically, these alterations involve the polycomb repressive complex 1 (PRC1), notably through paralog switching among PRC1-CBX subunits. Collectively, these findings support a model in which accelerated epigenetic erosion contributes to striatal neuron vulnerability in HD.



Légende : Représentation schématique des états de la chromatine au cours du vieillissement neuronal. Les neurones vulnérables de la MH (e.g. les SPNs) subissent un vieillissement prématuré, résultant d'une érosion épigénétique accélérée. Les SPNs dans la MH présentent une perte et un gain accélérés de marques d'histones actives et répressives au niveau des gènes d'identité cellulaire et, inversement, un gain et une perte de marques actives et répressives sur les gènes du développement

Giovanni Leone, Hannah Casanave, Charlotte Postel, Florence Fraisse, Thomas Vallée, Vincent de la Sayette, Jacques Dayan, Denis Peschanski, Francis Eustache, Pierre Gagnepain. Plasticity of human resilience mechanisms. *Science Advances*, 2025, 11 (2), doi : 10.1126/sciadv.adq8336

Plasticité des mécanismes de résilience humaine

Pourquoi les souvenirs intrusifs persistent chez certaines personnes atteintes de trouble de stress post-traumatique (TSPT), tandis qu'ils s'estompent chez d'autres ? Lors d'études précédentes réalisées en IRMf, nous avons examiné les systèmes cérébraux impliqués dans le contrôle des mémoire intrusives en utilisant des images neutres et inoffensives associées à des indices de rappel, chez des survivants des attentats de Paris de 2015 et chez des individus nonexposés (Mary et al., *Science*, 2020 ; Leone et al., *Nature Communications*, 2022). Ces travaux ont révélé que la variabilité de la réponse au trauma entre individus repose sur des altérations du système de contrôle neuronal qui soutient normalement l'oubli actif des souvenirs non désirés.

Dans la présente étude, nous avons examiné l'évolution longitudinale de ces mécanismes et testé si leur rétablissement favorise la résilience et atténue les effets néfastes du stress chronique sur le cerveau. Pour cela, nous avons analysé l'évolution des mécanismes de contrôle de la mémoire ainsi que de la morphologie de l'hippocampe — une région particulièrement vulnérable aux effets du stress chronique — entre 2016/2017 et 2018/2019. Cette étude comprenait des individus exposés aux attentats de Paris de 2015 (N = 100), incluant des patients souffrant de TSPT chronique (N = 34), de TSPT en rémission (N = 19), des témoins exposés au traumatisme (N = 47) et des témoins nonexposés (N = 72).

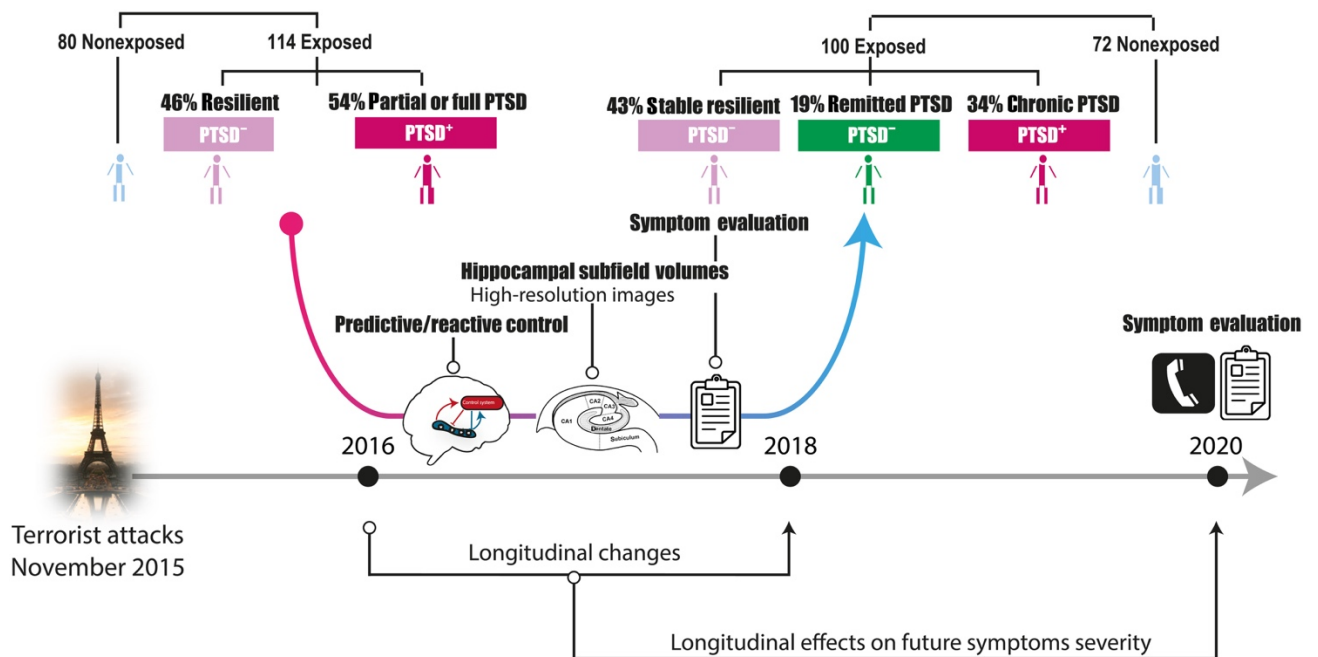
Les résultats révèlent que la normalisation des processus de contrôle inhibiteur régulant la réémergence hippocampique des souvenirs intrusifs non seulement prédisait la rémission du TSPT, mais précédait également la réduction des mémoires intrusives liés au traumatisme. L'amélioration de ces mécanismes de contrôle était en outre associée à l'arrêt de l'atrophie induite par le stress dans des régions hippocampiques incluant le gyrus denté. Ces résultats suggèrent que la résilience humaine face au traumatisme repose sur la plasticité des circuits de contrôle de la mémoire et leur interaction avec la neuroplasticité hippocampique.

Plasticity of human resilience mechanisms

It remains largely unknown why intrusive memories persist in some individuals with PTSD while fading away in others. In previous fMRI studies, we investigated the brain systems involved in controlling intrusive memories using neutral and inoffensive memory-reminder pairs in survivors of the 2015 Paris terrorist attacks and in non-exposed individuals (Mary et al., *Science*, 2020; Leone et al., *Nature Communications*, 2022). These findings revealed that individual differences in responses to trauma are rooted in disruptions of the neural control system that normally supports the active forgetting of unwanted memories.

In the present study, we examined the longitudinal evolution of these mechanisms and tested whether their recovery fosters resilience and mitigates the adverse effects of stress on the brain. We analyzed changes in memory control mechanisms and hippocampal morphology—a region particularly vulnerable to chronic stress—between 2016/2017 and 2018/2019. The sample included individuals exposed to the 2015 Paris attacks (N = 100), comprising chronic PTSD (N = 34), remitted PTSD (N = 19), trauma-exposed controls (N = 47), and non-exposed controls (N = 72).

We found that normalization of inhibitory control processes regulating hippocampal intrusive-memory resurgence not only predicted PTSD remission but also preceded reductions in trauma-related memories. Improvement in these control mechanisms was further associated with a halt in stress-induced atrophy within hippocampal regions that include the dentate gyrus. Together, these results suggest that human resilience to trauma is underpinned by the plasticity of memory control networks and their interaction with hippocampal neuroplasticity.



Légende : Suivi sur plusieurs années des individus exposés ou non aux attentats de novembre 2015 à Paris. Les symptômes de stress post-traumatique (PTSD) évoluent, se maintiennent, s’améliorent ou deviennent chroniques au fil du temps. L’étude combine des évaluations cliniques et des analyses cérébrales (comme les volumes de l’hippocampe) pour comprendre les effets à long terme sur la santé mentale des personnes touchées.

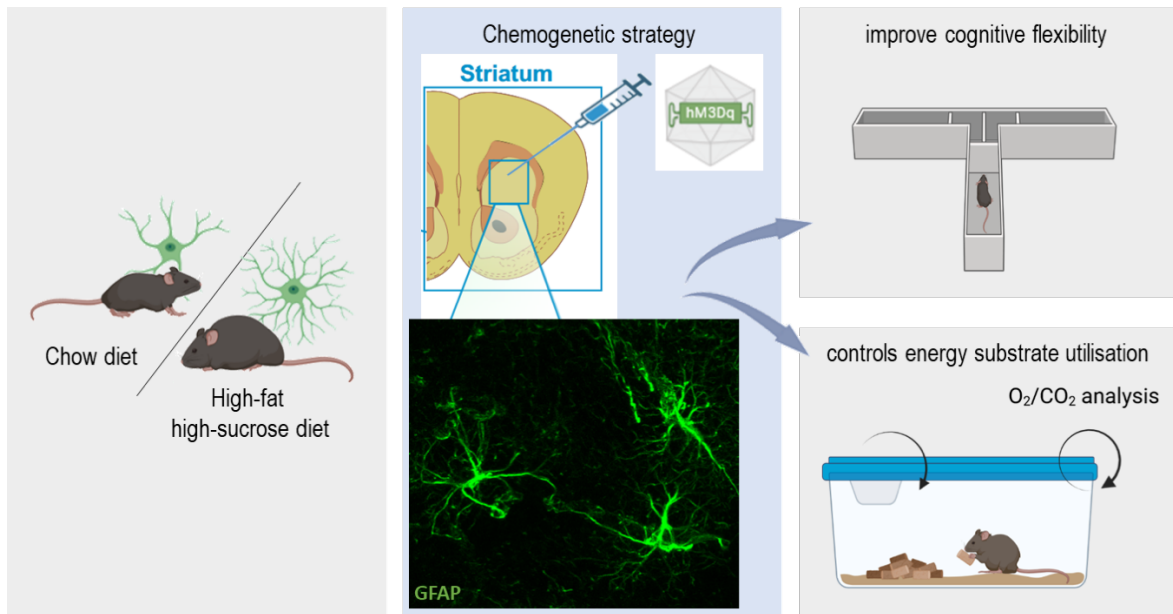
Striatal astrocytes modulate behavioral flexibility and whole-body metabolism in mice. Montalban E, Ansoult A, Herrera Moro Chao D, Pham C, Franco C, Contini A, Castel J, Hassouna R, Hardonk MH, Petitbon A, Foppen E, Gangarossa G, Trifilieff P, Li D, Luquet S, Martin C. Nat Commun. 2025 Jul 7;16(1):5417. doi: 10.1038/s41467-025-60968-y. PMID: 40624006; PMCID: PMC12234688.

Les astrocytes du striatum : une nouvelle cible pour l'obésité et la régulation métabolique

L'obésité et la consommation d'aliments riches en calories affectent les cellules cérébrales, notamment les neurones et les astrocytes. Si l'impact des aliments enrichis sur la physiologie des astrocytes a été étudié dans l'hypothalamus, le rôle de ces cellules dans structures cérébrales affectées par l'obésité reste mal compris. Dans cette étude, Enrica Montalban et ses collègues (Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative, Université Paris Cité, CNRS), en collaboration avec des équipes de Sorbonne Université et de l'Université de Bordeaux, ont étudié le rôle des astrocytes dans les parties dorsale et ventrale du striatum dans le contexte de l'obésité induite par l'alimentation. Ces régions font partie du circuit dopaminergique de la récompense. Les résultats montrent qu'un régime riche en graisses et en sucres entraîne une réactivité des astrocytes, caractérisée par des changements morphologiques et une modification de la dynamique du flux calcique qui peuvent affecter la communication entre les astrocytes et les neurones au sein de la structure. À l'aide d'approches chimio-génétiques pour manipuler les astrocytes striataux, ils ont observé qu'une activation aiguë de la signalisation calcique dans les astrocytes dorso-striataux suffit à restaurer les troubles associés à l'obésité, indépendamment de la perte de poids corporel. En outre, les résultats indiquent que la manipulation des astrocytes striataux exerce un contrôle direct sur le métabolisme énergétique des animaux en influençant le substrat métabolique (lipides ou glucides) utilisé par la souris pour maintenir son métabolisme. Compte tenu de leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques, les astrocytes pourraient offrir des perspectives prometteuses pour le traitement des troubles métaboliques. Les travaux futurs se concentreront sur l'identification du rôle exact des régions du cerveau associées à la récompense et à la motivation dans le métabolisme énergétique, ainsi que sur le rôle des astrocytes dans ces processus.

Astrocytes in the Striatum: A New Target for Obesity and Metabolic Regulation

Obesity and the consumption of high caloric food affect brain cells among which neurons and astrocyte. While the impact of enriched food on the physiology of astrocytes has been studied in the hypothalamus, the role of these cells in other neural networks affected by obesity remains poorly understood. In this study, Enrica Montalban and colleagues (Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative, University Paris Cité, CNRS) in collaboration with teams from Sorbonne University and University of Bordeaux investigated the role of astrocytes in the striatum, which is part of the dopaminergic reward circuit, in the context of diet-induced obesity. Results show that a high-fat, high-sugar diet leads to astrocyte reactivity, characterized by morphological changes and altered calcium flow dynamics. This may affect communication between astrocytes and neurons within the structure. Using chemogenetics approaches to manipulate striatal astrocytes they observed that acute activation of calcium signaling in dorso-striatal astrocytes is sufficient to restore obesity-associated impairment independently of body weight loss. Furthermore, they demonstrate that manipulation of striatal astrocytes exerts a direct control over animal energy metabolism by influencing the metabolic substrate (lipids or carbohydrates) utilized by the mouse to maintain its metabolism. Given their potential as therapeutic targets, however, astrocytes may offer promising avenues for treating metabolic disorders. Future work will focus on identifying the exact role of the brain regions associated with reward and motivation in energy metabolism, as well as the role of astrocytes in these processes.



Légende : résumé graphique des résultats

Lola MP Fauré, Sébastien Gauzin, Camille Lejards, Claire Rampon, Laure Verret. **Fine social discrimination of siblings in mice: Implications for early detection of Alzheimer's disease** *Neurobiology of Disease*, 2025 Mar:206:106799, doi: 10.1016/j.nbd.2025.106799

Altération précoce de la capacité à distinguer finement les individus dans un modèle murin d'Alzheimer

La capacité à distinguer les individus est cruciale pour les espèces sociales et soutient des comportements tels que la reproduction, la formation de hiérarchies et la coopération. Chez les rongeurs, la discrimination sociale repose sur la mémoire et la reconnaissance d'indices spécifiques aux individus, connus sous le nom de « signatures individuelles ». Si les signaux olfactifs sont essentiels, d'autres signaux sensoriels, tels que les signaux auditifs, visuels et tactiles, jouent également un rôle. Cependant, peu de recherches ont été consacrées à la discrimination fine d'individus dont les signaux se chevauchent, tels que des frères et sœurs ou des souris qui cohabitent.

Dans une étude publiée dans le journal *Neurobiology of Disease*, Dr. Lola Fauré, Dr. Laure Verret, Dr. Claire Rampon et leurs collaborateurs (Centre de Recherches sur la Cognition Animale, Centre de Biologie Intégrative, CNRS, Université de Toulouse) ont mis en évidence la capacité des souris à distinguer deux individus étroitement liés : des frères et sœurs de la même portée et de la même cage. Dans un second temps, les chercheurs ont examiné si la discrimination sociale fine pouvait être altérée précocement dans la maladie d'Alzheimer, où les fonctions sociales sont connues pour être affectées. Pour ce faire, ils ont étudié un modèle murin de la maladie d'Alzheimer, les souris Tg2576, chez lesquelles les déficits cognitifs apparaissent progressivement. Chez des animaux « pré-symptomatiques » de trois mois, ils ont observé que, malgré une mémoire sociale générale préservée, la discrimination sociale fine était altérée.

Ces résultats indiquent que **l'incapacité à effectuer une discrimination sociale fine constitue un déficit cognitif précoce, apparaissant avant d'autres altérations mnésiques déjà documentées dans ce modèle de la maladie d'Alzheimer**. Cette étude met en évidence un **marqueur comportemental sensible aux stades précoces de la maladie** et souligne l'importance d'étudier la discrimination sociale fine pour mieux comprendre l'apparition des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer.

Early alteration of fine social discrimination in a mouse model of Alzheimer's disease

The ability to distinguish individuals is crucial for social species, as it supports behaviors such as reproduction, hierarchy formation, and cooperation. In rodents, social discrimination relies on memory and the recognition of individual-specific cues, often referred to as "individual signatures." While olfactory signals play a central role, other sensory modalities including auditory, visual, and tactile cues also contribute to this capacity. However, little attention has been paid to fine discrimination between individuals whose signals strongly overlap, such as siblings or animals housed together.

In a study published in *Neurobiology of Disease*, Dr. Lola Fauré, Dr. Laure Verret, Dr. Claire Rampon, and their collaborators (Research Center on Animal Cognition, Center for Integrative Biology, CNRS, University of Toulouse) demonstrated that mice are able to distinguish between two closely related individuals from the same litter and sharing the same environment.

In a second step, the researchers investigated whether fine social discrimination could be altered at an early stage of Alzheimer's disease, in which social functions are known to be affected. To address this question, they used the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease, in which cognitive deficits emerge progressively. In three-month-old "pre-symptomatic" animals, they found that fine social discrimination was impaired, whereas general social memory remained preserved.

These findings revealed that **"pre-symptomatic" 3-month-old Tg2576 mice exhibit impairments in fine social memory, while their general social memory remains unaffected**. This study highlights a **sensitive behavioral marker at early stages of the disease** and underscores the importance of investigating fine social discrimination to better understand the onset of cognitive impairments in Alzheimer's disease.



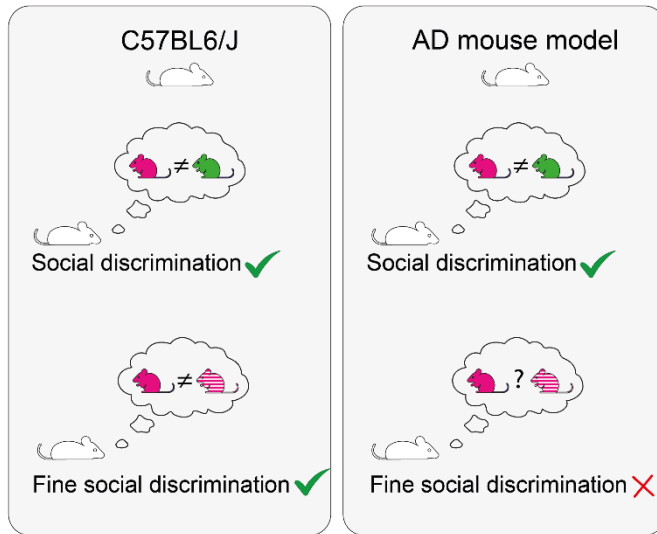
Tested mice
(3 months)



[a] [a']
Siblings



[b]



Early sign of
Alzheimer's disease?

Légende : Altération précoce de la discrimination sociale fine dans un modèle murin d'Alzheimer. Les souris mâles et femelles C57BL6/J sont capables de distinguer deux frères ou deux sœurs issus de la même portée et de la même cage. En revanche, les souris modèles de la maladie d'Alzheimer ne discriminent pas des individus de la même portée et de la même cage, mais seulement des individus non apparentés issus de cages différentes. Ainsi, la discrimination sociale fine est altérée précocement dans ce modèle murin de la maladie d'Alzheimer.

Bridance, C., Viguier, S., Olivieri, N., Dupont, E., Thobois, D., Mathieu, B., Jiang, J. X., López-Bendito, G., Greter, M., Becher, B., Ginhoux, F., Silvin, A., Klinger, E., Garel, S., & Thion, M. S. Microglial colonization of the developing mouse brain is controlled by both microglial and neural CSF-1. *The EMBO Journal*, 45(1), 151–181 (2026).

Comment les cellules immunitaires colonisent le cerveau en développement

La microglie, cellules immunitaires résidentes du cerveau, joue un rôle essentiel dans le développement et le bon fonctionnement du système nerveux. Ces dernières colonisent le cerveau très tôt au cours de l'embryogenèse selon une organisation spatio-temporelle précise, mais les mécanismes contrôlant leur répartition et leur expansion restaient mal compris.

Dans cette étude, nous avons analysé la dynamique de colonisation de la microglie dans le cerveau en développement chez la souris. Nous montrons que cette colonisation repose sur deux vagues majeures de prolifération ainsi que des « hotspots » d'accumulation transitoire de cellules microgliales.

Nos résultats mettent en évidence un rôle central de la cytokine CSF-1 (colony-stimulating factor 1) dans la régulation de cette colonisation. Ce facteur est produit localement par différentes populations cellulaires du cerveau en développement, principalement par les progéniteurs corticaux mais dans une moindre mesure, également par les neurones dans le néocortex embryonnaire. Nous montrons que le CSF-1 agit de manière locale, transitoire et dose-dépendante pour contrôler la prolifération et la distribution des microglies corticales. De plus, certaines microglies présentent dans des « hotspots » d'accumulation contribuent elles-mêmes à maintenir leur expansion via une production intrinsèque de CSF-1.

Ces travaux révèlent que la colonisation du cerveau par les microglies repose sur une régulation fine et locale par des signaux issus du tissu nerveux lui-même, plutôt que sur des mécanismes globaux ou dépendants de l'activité neuronale. Ainsi, le cerveau en développement contrôle activement la distribution de ses propres cellules immunitaires grâce à des signaux locaux, ce qui est essentiel pour sa construction normale et pourrait avoir des implications majeures dans les maladies neurodéveloppementales.

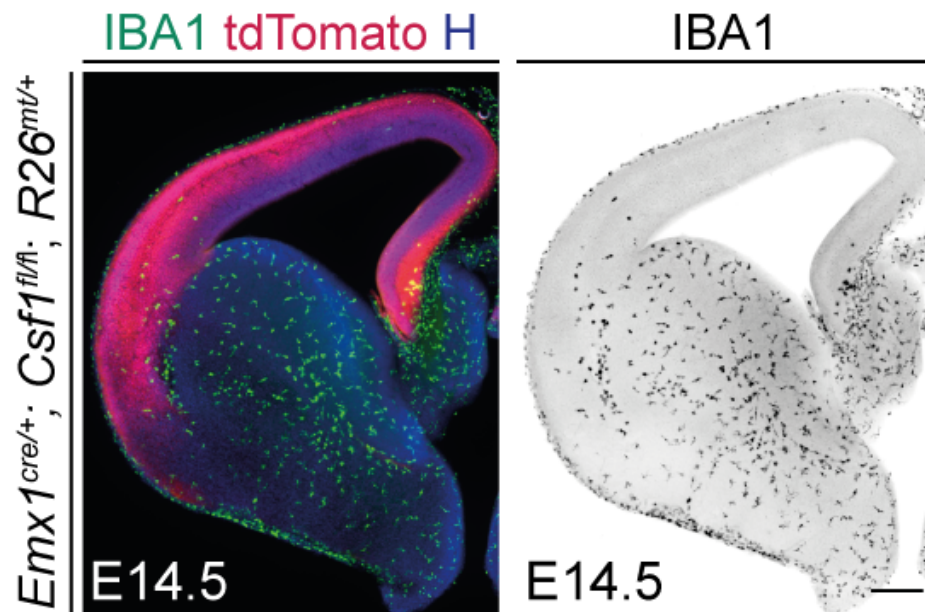
How immune cells colonize the developing brain

Microglia, the resident immune cells of the brain, are essential for proper neural development and homeostasis. They colonize the brain early during embryogenesis following a tightly regulated spatiotemporal pattern, yet the mechanisms governing their distribution and expansion have remained poorly understood.

In this study, we investigated the dynamics of microglial colonization in the developing mouse brain. We identified two major waves of proliferation as well as transient hotspot of microglial accumulation in specific regions.

Our findings reveal a key role for colony-stimulating factor 1 (CSF-1) in regulating microglial expansion and distribution. CSF-1 is locally produced by distinct neural cell populations, mainly cortical progenitors but also post-mitotic neurons in the neocortex. We demonstrate that CSF-1 acts in a local, transient, and dose-dependent manner to control cortical microglial proliferation. Furthermore, microglia within some hotspots sustains its own expansion through intrinsic CSF-1 production.

Overall, our work uncovers a model in which microglial colonization is orchestrated by local cues derived from the developing brain itself, rather than by global signals or neuronal activity. Thus, the developing brain actively shapes the distribution of its resident immune cells through localized signaling, a mechanism that is likely critical for normal and pathological brain development.



Légende : Immunomarquage de coupes coronales de cerveau à E14.5 chez des souris contrôle et *Emx1^{cre/+}; Csf1^{fl/fl}; R26^{mt/+}* montrant l'expression d'IBA1 et de tdTomato, et révélant une déplétion des microglies dans les mutants conditionnels, restreinte au territoire d'expression de *Emx1^{cre}* (tdTomato).

Ducourneau EG, Janthakhin Y, Oliveira da Cruz J, Artinian J, Helbling JC, Alfos S, Mathias I, Bakoyiannis J, N'Diaye M, Bosch-Bouju C, Potier M, Bellocchio L, Busquets-Garcia A, Trifilieff P, Marsicano G, Ferreira G (2025). Obesogenic diet impairs memory consolidation via hippocampal endocannabinoid system. *Current Biology*, 35: 1-11.
doi: 10.1016/j.cub.2025.10.049

La consommation d'une alimentation riche en gras et en sucre pendant l'adolescence altère la mémoire par le biais du système endocannabinoïde de l'hippocampe.

Il est maintenant avéré qu'en plus de favoriser le développement de l'obésité, une alimentation riche en graisses et en sucres, dite obésogène, altère la mémoire chez les humains et les modèles animaux, en particulier quand elle est consommée pendant l'adolescence. Toutefois, les mécanismes impliqués restent difficiles à cerner. Dans cette étude, nous nous sommes focalisés sur le système endocannabinoïde cérébral qui régule la mémoire en condition normale mais a été montré comme étant hyperactifs en condition d'obésité. Nous avons en particulier cherché à déterminer si les effets d'une alimentation obésogène sur la mémoire dépendaient de ce système endocannabinoïde au sein d'une structure cérébrale fondamentale pour la mémoire, l'hippocampe.

Nous avons montré que, suite à l'apprentissage d'une tâche de mémoire basée sur la reconnaissance d'objets chez des souris mâles, l'alimentation obésogène augmente les niveaux d'endocannabinoïdes et de leurs principaux récepteurs, les CB₁R, dans l'hippocampe. Le blocage systémique des CB₁R après l'apprentissage annule les déficits de mémoire à long terme et normalise les changements d'activité cellulaire et de plasticité synaptique de l'hippocampe chez des animaux exposés à l'alimentation obésogène. De plus, la suppression génétique des CB₁R des neurones glutamatergiques de l'hippocampe annule les déficits de mémoire induits par l'alimentation obésogène. Enfin, l'alimentation obésogène a renforcé une voie de signalisation spécifique (la voie mTOR) dans l'hippocampe de manière dépendante du CB₁R, et l'inhibition pharmacologique de mTOR après l'apprentissage a permis de compenser les déficits de mémoire à long terme induits par l'alimentation obésogène.

Ces résultats établissent comment un environnement obésogène altère la mémoire à long terme au travers d'une suractivation hippocampique du système endocannabinoïde. Ces travaux éclairent les mécanismes des altérations cognitives induites par l'alimentation et pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

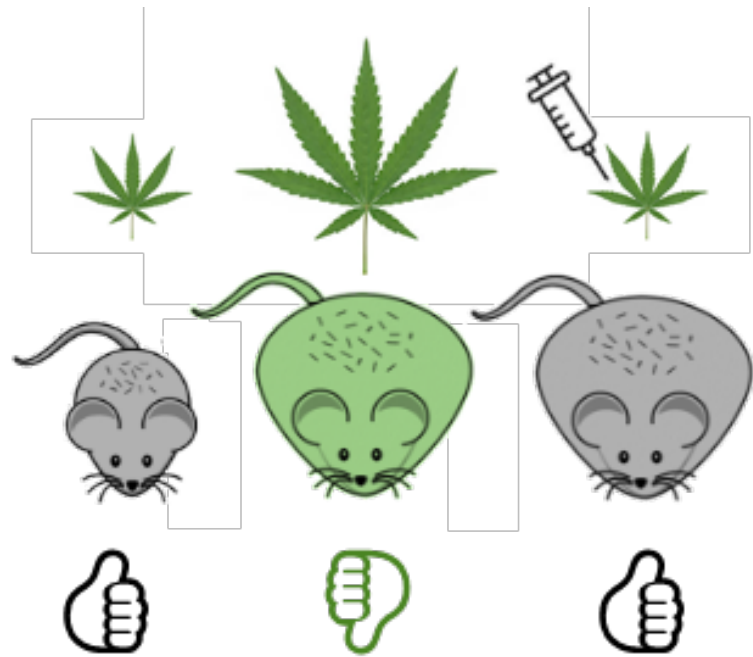
Eating a diet high in fat and sugar during adolescence impairs memory through the hippocampus' endocannabinoid system.

Obesogenic high-fat/high-sugar diet impairs memory function in humans and animal models, particularly when diet intake takes place during adolescence. However, the underlying mechanisms remain elusive. Interestingly, the brain endocannabinoid system and its main type-1 cannabinoid receptors (CB₁R) control memory processes and are overactive under obesogenic conditions. Here, we therefore studied whether the effects of obesogenic diet consumption on memory function are dependent on this endocannabinoid system.

Using a memory task based on object recognition in male mice, we showed that obesogenic diet enhanced hippocampal endocannabinoid levels and CB₁R expression after training. Post-training systemic blockade of CB₁R prevented diet-induced long-term memory deficit and normalized training-induced changes in hippocampal cellular activity and synaptic plasticity. Consistently, genetic CB₁R deletion from hippocampal glutamatergic neurons abolished diet-induced memory deficits. Moreover, obesogenic diet enhanced the hippocampal mTOR pathway in a CB₁R-dependent manner, and pharmacological mTOR inhibition after training rescued diet-induced long-term memory deficits.

Together, these results establish how an obesogenic environment can lead to hippocampal overactivation of the endocannabinoid system and of the mTOR pathway to eventually impair memory consolidation. Thus, these results shed light on the mechanisms of diet-induced cognitive alterations and may pave the way to novel therapeutic strategies.

**Système
endocannabinoïde
(Hippocampe)**



Légende : Impact des cannabinoïdes sur la mémoire et l'alimentation : des effets contrastés selon les études sur le système endocannabinoïde

Bunel, B., Leclercq, R., Goïame, R., Gautier, A., Morin, X., and Fischer, E. Unequal mitochondrial segregation promotes asymmetric fates during neurogenesis. *Nat Commun* **16**, 11049 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66932-0>

Un héritage inégal de mitochondries lors de la division d'un progéniteur neural initie le processus de différenciation.

Au cours du développement embryonnaire, l'étonnante diversité des types cellulaires qui composent le système nerveux émerge d'un réservoir limité de cellules souches neurales également appelées progéniteurs neuraux. Après une phase initiale d'amplification, le mode de division de ces progéniteurs évolue progressivement vers un mode asymétrique neurogénique, produisant à la fois une cellule différenciée et une cellule qui conserve un état progéniteur. Ce mode de division repose sur la ségrégation inégale de déterminants d'identité cellulaire entre les deux cellules filles, dont la nature reste encore peu connue chez les vertébrés.

Ces dernières années, les mitochondries ont émergé comme des acteurs majeurs des décisions de destin dans plusieurs modèles. Lors de la neurogenèse, un profond remodelage de leurs fonctions accompagne la transition entre progéniteur et neurone. Cette étude dans *Nature Communications* explore si le rôle des mitochondries dans le destin des cellules filles pourrait être initié dès la division des progéniteurs.

En utilisant l'imagerie en temps réel dans la moelle épinière de l'embryon de poulet, *les auteurs* montrent que la répartition des mitochondries lors des divisions *in vivo* devient progressivement inégale, en parallèle de l'apparition des divisions asymétriques. De plus, le suivi direct du devenir des cellules sœurs montre que lorsque l'héritage mitochondrial est inégal, la cellule recevant la plus faible quantité de mitochondries se différencie en neurone, tandis que sa sœur conserve des caractéristiques de progéniteur. Enfin, en utilisant un système chimogénétique pour manipuler le transport mitochondrial pendant la division, les auteurs ont forcé une distribution inégale à un stade où les divisions symétriques prédominent et montré que cela était suffisant pour induire de façon prématurée un destin neuronal dans la cellule fille recevant le moins de mitochondries.

Ces résultats démontrent ainsi de façon directe et avec une résolution cellulaire, la causalité d'un héritage mitochondrial différentiel dans l'initiation de la différenciation neuronale *in vivo* chez les vertébrés, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour décrypter les événements précoces qui gouvernent l'équilibre entre prolifération et différenciation au cours du développement.

Fait notable, ce n'est pas le volume absolu de mitochondries hérité par une cellule qui semble décisif, mais le volume relatif par rapport à sa cellule sœur, suggérant une influence, au moins en partie, sur un dialogue entre cellules sœurs dans l'acquisition d'un destin divergeant.

Unequal mitochondrial segregation promotes asymmetric fates during neurogenesis

During embryonic development, the diversity of cell types that compose the nervous system emerges from a limited pool of neural stem cells, also known as neural progenitors. Following an initial amplification phase, these progenitors gradually transition to an asymmetric neurogenic division mode, producing one differentiated cell and one cell that retains a progenitor state. This division mode is based on the unequal segregation of cell identity determinants between the two daughter cells, the nature of which remains poorly understood in vertebrates.

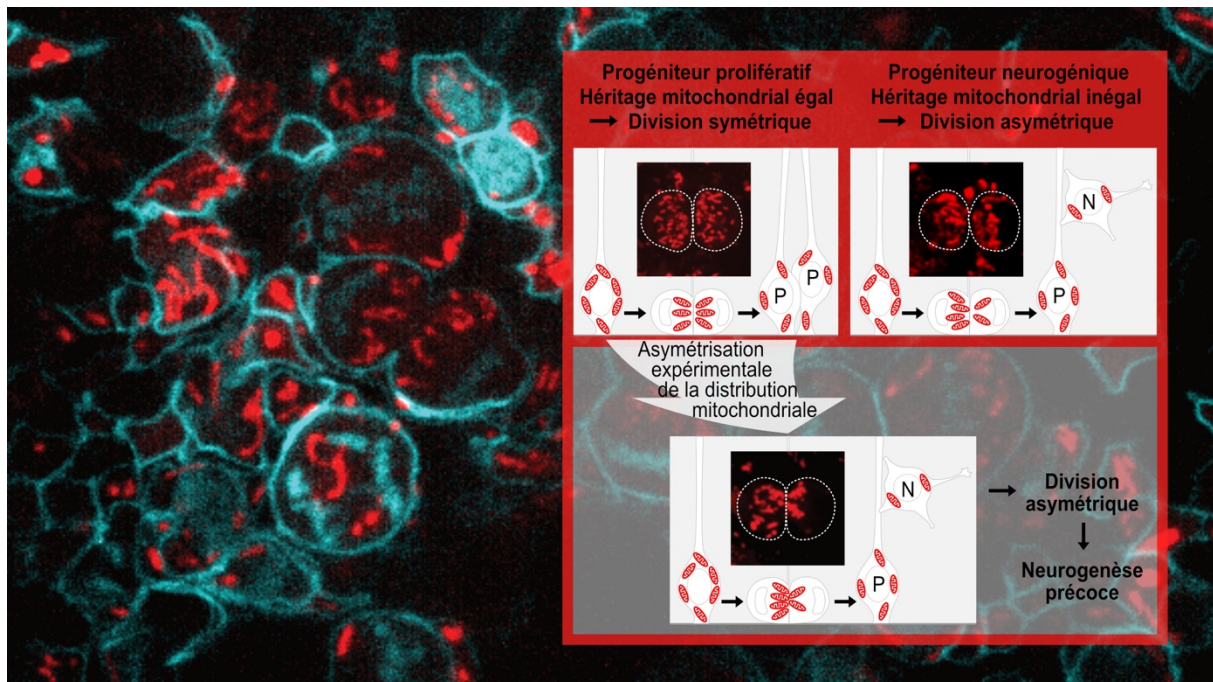
In recent years, mitochondria have emerged as major players in fate decisions in several models. During neurogenesis, a profound remodeling of their functions accompanies the transition from progenitor to neuron. This study in *Nature Communications* explores whether the role of mitochondria on daughter cells fate acquisition is already initiated during the progenitor division.

Using real-time imaging of the spinal cord of chicken embryos, the authors demonstrate that the distribution of mitochondria becomes progressively less even during *in vivo* divisions, in parallel with the emergence of asymmetric divisions. Furthermore, direct monitoring of sister cell fate reveals that when mitochondrial inheritance is uneven, the cell that receives fewer mitochondria differentiates into a neuron, while its sister cell retains progenitor characteristics. Finally, using a chemogenetic system to manipulate mitochondrial transport during division, the authors forced an uneven

distribution at a stage when symmetric divisions predominate and showed that this was sufficient to prematurely induce a neuronal fate in the daughter cell receiving fewer mitochondria.

These results thus demonstrate directly and with cellular resolution the causality of differential mitochondrial inheritance in the initiation of neuronal differentiation *in vivo* in vertebrates, opening up new perspectives for deciphering the early events that govern the balance between proliferation and differentiation during development.

Notably, it is not the absolute volume of mitochondria inherited by a cell that appears to be decisive, but rather the relative volume compared to its sister cell, suggesting that mitochondrial pool asymmetry may influence the acquisition of divergent destinies in part by modulating a dialogue between sister cells.



Légende :

Panel de gauche : Vue confocale (section optique unique) de la surface apicale du tube neural embryonnaire de poulet, montrant plusieurs évènements de division cellulaire de progéniteurs neuraux à différents stades de la mitose. Les mitochondries sont en rouge et la membrane cellulaire est en bleu.

Panel de droite : Schéma récapitulatif de l'étude. Lors des stades précoces de développement du tube neural de l'embryon de poulet, les progéniteurs s'amplifient par des divisions symétriques donnant naissance à deux progéniteurs. La ségrégation mitochondriale au cours de la mitose est égale (haut, gauche). Au cours de la neurogenèse, la transition vers un mode de division asymétrique produisant un neurone et un progéniteur est marquée par l'apparition d'une ségrégation inégale des mitochondries, la cellule fille en héritant le moins se différenciant (haut, droite). Forcer cette ségrégation inégale, en modifiant le transport de ces organelles au cours de la mitose, lorsque les divisions symétriques prédominent est suffisant pour induire un destin différentiel des cellules filles et une neurogenèse prématurée (bas).

Benoit L, Hristovska I, Liaudet N, Jouneau PH, Fertin A, de Ceglia R, Litvin DG, Di Castro MA, Jevtic M, Zalachoras I, Kikuchi T, Telley L, Bergami M, Usson Y, Hisatsune C, Mikoshiba K, Pernet-Gallay K, Volterra A. Astrocytes functionally integrate multiple synapses via specialized leaflet domains. *Cell*. 2025 Nov 13;188(23):6453-6472.e16. doi: 10.1016/j.cell.2025.08.036. Epub 2025 Sep 24. PMID: 40997814.

Les astrocytes intègrent les signaux neuronaux

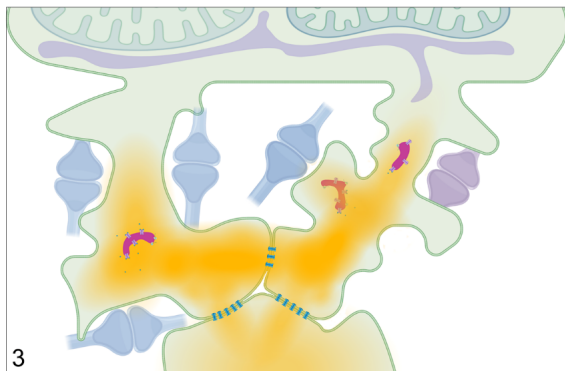
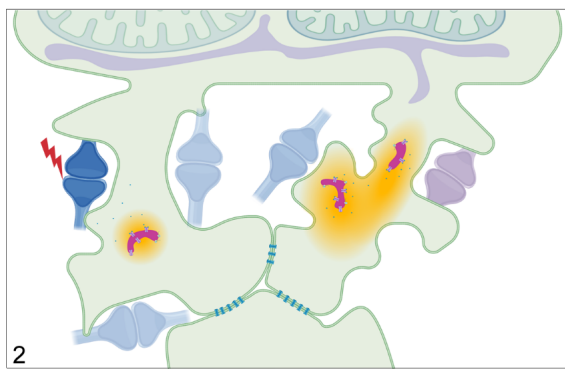
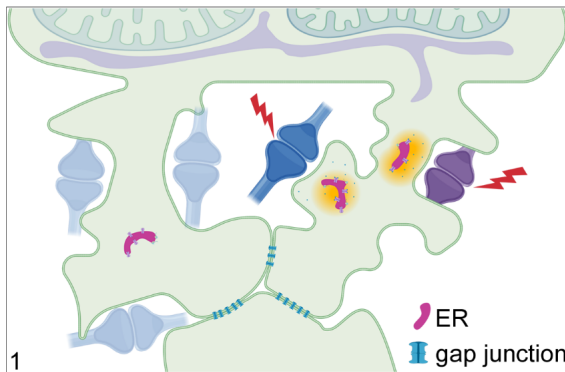
Il y a, au sein des astrocytes, des vagues de calcium qui peuvent se propager dans la cellule, tout particulièrement lorsque les neurones adjacents sont actifs. Cette élévation transitoire de la concentration de Ca^{++} peut alors induire la libération de gliotransmetteurs qui modifient, en retour, les propriétés synaptiques. Des données physiologiques indiquent que cette élévation est parfois nécessaire pour coordonner l'activité neuronale. Comme les bases cellulaires, la mécanistique et le but de ce signal restaient mystérieux, des piles d'images ont été acquises par microscopie électronique volumétrique (FIB-SEM) pour explorer la morphologie des astrocytes en trois dimensions avec une résolution de 4 nm dans toutes les orientations. Nous avons alors constaté que l'arborisation de l'astrocyte se composait de deux sous-domaines distincts : les branches émergent du corps cellulaire et sont riches en mitochondries et en réticulum endoplasmique, tandis que de fins feuillettes (<250 nm), connectés à ces branches, sont en contact direct avec les synapses. Ces feuillettes sont dépourvus de mitochondries, mais contiennent de minuscules saccules de réticulum endoplasmique avec des ribosomes à leur surface, ainsi que des récepteurs membranaires à l'inositol trisphosphate qui forment des canaux susceptibles de libérer le Ca^{++} contenu dans le réticulum et ainsi initier une vague calcique. Nous avons constaté, avec surprise, que chacun de ces feuillettes était en contact avec plusieurs synapses provenant de circuits neuronaux distincts. De plus, certains de ces feuillettes étaient connectés entre eux par des jonctions gap qui permettent le passage de petites molécules et des ions, tels que le Ca^{++} , ils forment alors des domaines de feuillettes qui sont en contact avec plus d'une centaine de synapses. En utilisant un microscope biphoton, il a été montré que l'activité synaptique est suffisante pour libérer du Ca^{++} dans le feuillet par l'intermédiaire du récepteur à l' IP_3 ; un processus qui est d'ailleurs cumulatif, car les signaux calciques s'additionnent. Le feuillet de l'astrocyte a donc la capacité physiologique de détecter des activités synaptiques coïncidentes et ainsi d'intégrer des messages provenant de circuits neuronaux distincts. Les astrocytes ne se contentent donc pas de soutenir la transmission : s'ils sont en mesure d'intégrer fonctionnellement les signaux synaptiques, ils participent au traitement de l'information.

Astrocytes integrate neuronal signals

Within astrocytes, waves of calcium can spread throughout the cell, particularly when adjacent neurons are active. This transient increase in calcium concentration can then induce the release of gliotransmitters, which in turn modify synaptic properties. Physiological data indicate that this increase is sometimes necessary to coordinate neuronal activity. As the cellular basis, mechanism and purpose of this signal remained unclear, stacks of images were acquired by volumetric electron microscopy (FIB-SEM) to explore the morphology of astrocytes in three dimensions with a resolution of 4 nm in all orientations. We observed that the astrocyte's arborisation consisted of two distinct subdomains: the shafts emerging from the cell body, rich in mitochondria and endoplasmic reticulum, and thin leaflets (<250 nm), connected to these shafts, in contact with the synapses. These leaflets are devoid of mitochondria, but contain tiny saccules of endoplasmic reticulum with ribosomes on their surface and membrane receptors for inositol trisphosphate (IP3R), which form channels capable of releasing the calcium contained in the reticulum and thus initiating a calcium wave.

We were surprised to find that each of these leaflets was in contact with several synapses from distinct neural circuits. In addition, some of these leaflets were inter-connected by gap junctions that allow the diffusion of small molecules and ions such as calcium, forming leaflets domains in contact with more than a hundred synapses. Using a two-photon microscope, it was shown that synaptic activity is sufficient to release calcium into the sheet via the IP3 receptor of the tiny endoplasmic reticulum, a

process that is cumulative, as calcium signals add up. The astrocyte leaflets therefore has the physiological capacity to detect coincident synaptic activities and thus to integrate messages from distinct neural circuits. Astrocytes do not merely support transmission: if they are also able to functionally integrate synaptic signals, they thus participate in information processing.



Légende : Les synapses provenant de circuits neuronaux distincts sont en contact avec quelques feuillettes de l'astrocyte interconnectés par des jonctions gap. (1) L'activité d'une synapse entraîne la libération de calcium par le réticulum endoplasmique (ER). (2 et 3) L'activité concomitante de plusieurs synapses entraîne la formation d'une vague calcique qui peut se propager par les jonctions gap. Figure réalisée avec BioRender. Pernet gallay, K. (2026) <https://BioRender.com/mwggwmmg>

The interpeduncular nucleus blunts the rewarding effect of nicotine. Jehl J*, Ciscato M*, Vicq E*, Guyon N*, Dejean de la Batie G, Mondoloni S, Frangieh J, Mohayyaei M, Nguyen C, Pons S, Maskos U, Hardelin JP, Marti F, Corringer PJ, Faure P**, Mourots A**.
Neuron. 2025 Jun 18;113(12):1898-1907.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2025.03.035. Epub 2025 Apr 21. PMID: 40262615

* co-first ** co-last

Nicotine : le cerveau possède un frein naturel qui limite son pouvoir addictif

La nicotine stimule le système cérébral de la récompense en activant les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA), ce qui favorise la libération de dopamine et renforce la consommation. Ce mécanisme est au cœur de l'addiction au tabac et aux cigarettes électroniques. Pourtant, le cerveau ne se contente pas d'amplifier les comportements de recherche de récompense : il dispose aussi de mécanismes capables d'en limiter l'intensité.

Dans cette étude, nous avons exploré le rôle du noyau interpedonculaire (IPN), une petite structure du tronc cérébral riche en récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\beta 4$, fortement exprimés dans l'axe habénulo-interpedonculaire. Nous avons développé un outil chimio-génétique inédit : un antagoniste « suicide » capable de s'attacher de manière covalente à des récepteurs nicotiques génétiquement modifiés, permettant ainsi une inhibition sélective, durable et anatomiquement précise *in vivo*.

En bloquant spécifiquement les récepteurs $\beta 4$ dans l'IPN chez la souris, nous avons observé une augmentation marquée de la sensibilité de la VTA à la drogue, et de l'attrait pour la nicotine à faible dose, mesurée par un test de préférence de place conditionnée. De façon surprenante, nous montrons également que l'IPN répond à des doses de nicotine plus faibles que celles activant la VTA. Autrement dit, cette région détecte la nicotine précocement et agit comme un système de contrôle.

Nous démontrons enfin que ce frein s'exerce via une projection de l'IPN vers le noyau tegmental latérodorsal (LDTg), qui module ensuite l'activité dopaminergique de la VTA. L'inhibition optogénétique de cette voie reproduit l'augmentation de la récompense observée lors du blocage pharmacologique.

Par conséquent, l'IPN constitue un frein naturel du circuit de la récompense nicotinique. En modulant l'activité dopaminergique via le LDTg, il limite l'effet attractif de la nicotine, y compris à faible dose. Cette découverte renouvelle notre compréhension des circuits de l'addiction et met en lumière une cible potentielle pour de futures stratégies thérapeutiques plus spécifiques.

Nicotine: The brain has a natural mechanism that limits its addictive power

Nicotine promotes tobacco consumption by activating dopaminergic neurons in the ventral tegmental area (VTA), leading to dopamine release and reinforcement. This mesolimbic pathway is classically viewed as the central driver of nicotine addiction. However, the brain does not simply amplify reward-seeking behaviors — it also contains regulatory mechanisms that constrain them. Here, we investigated the role of the interpeduncular nucleus (IPN), a small brainstem structure enriched in $\beta 4$ -containing nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), prominently expressed in the habenulo-interpeduncular axis. To selectively manipulate these receptors *in vivo*, we developed a novel chemogenetic strategy based on a covalent "suicide" antagonist that irreversibly binds to genetically engineered $\beta 4$ nAChRs. This approach enables sustained, subtype-specific, and anatomically restricted receptor inhibition. Selective blockade of $\beta 4$ -containing nAChRs in the IPN increased the sensitivity of the VTA to the drug, and enhanced the rewarding properties of low-dose nicotine in a conditioned place preference paradigm. Unexpectedly, *in vivo* recordings revealed that IPN neurons respond to lower nicotine doses than VTA dopaminergic neurons. Thus, the IPN detects nicotine at doses that are not yet sufficient to robustly activate the mesolimbic dopamine system. Mechanistically, we show that this regulatory effect is mediated by an IPN projection to the laterodorsal tegmental nucleus (LDTg), a structure that modulates VTA activity. Optogenetic inhibition of the IPN→LDTg pathway mimicked the behavioral enhancement of nicotine reward observed after

$\beta 4$ receptor blockade. Therefore, the IPN functions as a physiological brake on nicotine reward. By engaging a brainstem circuit that constrains dopaminergic output, it limits nicotine's reinforcing effects even at low doses. These findings reshape our understanding of how reward and aversion circuits interact in nicotine addiction and identify a circuit-level mechanism that could inform more targeted therapeutic strategies.



Légende : Image symbolisant une souris sur une molécule de nicotine.

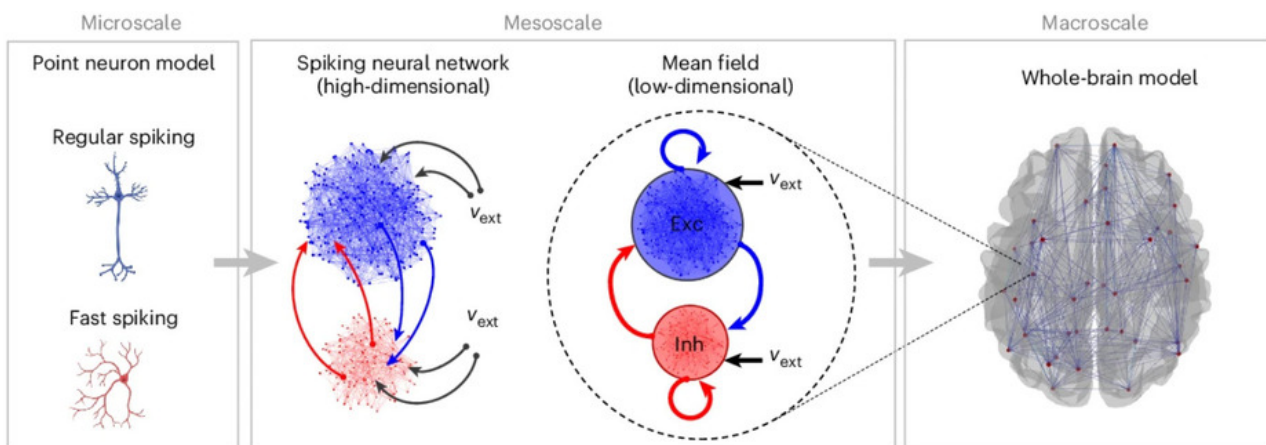
Maria Sacha, Federico Tesler, Rodrigo Cofre & Alain Destexhe. **A computational approach to evaluate how molecular mechanisms impact large-scale brain activity.** *Nature Computational Science* 5: 405-417, 2025. <https://doi.org/10.1038/s43588-025-00796-8>

Une approche computationnelle pour lier les aspects micro et macro de l'activité cérébrale

Prédire l'impact des changements moléculaires sur l'activité cérébrale globale constitue un défi majeur en neurosciences. De nombreuses questions fondamentales sur le cerveau ne peuvent être comprises qu'en examinant simultanément plusieurs niveaux de l'activité cérébrale, grâce à une approche dite « multi-échelle ». Longtemps considérée comme inaccessible, cette approche a récemment été développée.

Plus récemment, des outils de recherche numériques ont été développés, capables d'intégrer des données à différentes échelles et de les connecter entre elles. S'appuyant sur ces outils, des scientifiques de l'Institut NeuroPSI (Paris-Saclay) ont introduit une nouvelle approche de modélisation multi-échelle permettant de simuler la manière dont les changements microscopiques se traduisent à travers plusieurs niveaux d'organisation cérébrale et impactent l'activité cérébrale à l'échelle macroscopique.

Les simulations ont associé des modèles de neurones individuels, des réseaux de neurones à impulsions et des modèles de champ moyen à une simulation de réseau cérébral global. Les simulations informatiques ont permis de prédire avec succès comment les effets de l'anesthésie sur les récepteurs synaptiques peuvent conduire aux changements de l'activité cérébrale à l'échelle macroscopique observées empiriquement. Le cadre de modélisation a été présenté dans *Nature Computational Science*. Ce type de méthode computationnelle permet de concilier les échelles et de fournir des prédictions précises, ce qui présente un intérêt majeur pour les traitements pharmaceutiques des maladies cérébrales : de nombreux composés pharmacologiques présents dans les médicaments agissent au niveau moléculaire et génèrent des modifications macroscopiques des états cérébraux. Mieux suivre ces mécanismes pourrait permettre, à terme, de concevoir des médicaments plus ciblés.



Légende : Échelle microscopique : Des modèles de neurones ponctuels représentent l'activité des neurones individuels (excitateurs en bleu, inhibiteurs en rouge), chacun avec des motifs d'activité spécifiques. Échelle mésoscopique : Les neurones sont connectés en réseaux inspirés de données expérimentales, pour étudier la dynamique collective via des modèles simplifiés (champs moyens). Échelle macroscopique : Ces réseaux sont intégrés à grande échelle pour simuler le cerveau entier et explorer ses propriétés émergentes, comme la réponse à des stimulations externes.

Bagur, S., Bourg, J., Kempf, A., Tarpin, T., Bergaoui, K., Guo, Y., ... & Bathellier, B. (2025). A spatial code for temporal information is necessary for efficient sensory learning. *Science Advances*, 11(2), eadr6214.

Principes de la transformation de l'information sonore depuis l'oreille jusqu'au cortex

Le système auditif orchestre le traitement de l'information sonore pour la transformer perceptions structurées. Pour mieux comprendre les principes computationnels de cette opération Bagur et al. (2025) ont systématiquement analysé de grands ensembles de neurones à différents étages du système auditifs. Ils ont quantifié le reformatage progressif de l'information auditive de l'oreille au cortex avec de nouvelles méthodes mathématiques et observé un effet majeur concernant le code des détails temporels des sons, c'est-à-dire leur variation rapides (<50-100 ms) d'intensité ou fréquence. Au niveau du nerf auditif, les variations temporelles de l'activité neuronal suivent précisément les variations du son. Au niveau du cortex auditif ce sont plutôt des ensembles de neurones spécifiques qui répondent pour des variations temporelles spécifiques, sans que nécessairement leur activité reproduisent les détails temporels de ces variations. Ces ensembles de neurones constituent en quelque sorte une représentation abstraite des détails temporels qui émerge de manière progressive dans le système auditif. Bagur et al. (2025) ont ensuite montré que les réseaux d'apprentissage profond utilisés en IA pour la reconnaissance invariante d'objets sonores (mots ou catégories précise de sons) reproduisent cette transformation observée dans le système auditif. Cela suggère que cette transformation est nécessaire associé des sons complexe à des catégories robustes comme peut le faire notre cerveau. Par ailleurs, Bagur et al. ont montré que des souris étaient incapables d'associer à des réponses comportementales précises des informations temporelles formatées comme dans l'oreille mais injectées dans le cortex auditif. Ils ont aussi montré avec un modèle d'apprentissage par renforcement que ces observations sont expliquées par les propriétés des lois d'apprentissages actuellement décrites dans les zones sensori-motrices du cerveau. Cette étude démontre globalement le rôle clé des transformations de l'information sonore opérées par le système auditif pour associer des sons divers et complexes à des réponses comportementales ou des processus cognitifs précis.

Principles of Sound Information Transformation from the Ear to the Cortex

The auditory system orchestrates the processing of sound information to transform it into structured perceptions. To better understand the computational principles of this process, Bagur et al. (2025) systematically analyzed large populations of neurons at different stages of the auditory system. They quantified the progressive reformatting of auditory information from the ear to the cortex using novel mathematical methods. A major finding concerned the encoding of temporal details in sounds—specifically, their rapid variations (<50–100 ms) in intensity or frequency.

At the level of the auditory nerve, temporal variations in neuronal activity closely mirror the variations in sound. In the auditory cortex, however, specific ensembles of neurons respond to particular temporal variations, without necessarily replicating their precise temporal details. These neuronal ensembles form an abstract representation of temporal details that emerges progressively within the auditory system.

Bagur et al. (2025) further demonstrated that deep learning networks used in AI for invariant recognition of sound objects (such as words or specific sound categories) replicate this transformation observed in the auditory system. This suggests that such a transformation is essential for associating complex sounds with robust categories, much like the human brain does.

Additionally, Bagur et al. showed that mice were unable to associate precise behavioral responses with temporal information formatted as it is in the ear but injected directly into the auditory cortex. Using a reinforcement learning model, they also explained these observations through the properties of learning rules currently described in the brain's sensorimotor areas.

Overall, this study highlights the critical role of sound information transformations performed by the auditory system in linking diverse and complex sounds to specific behavioral responses or cognitive processes.



Légende : Image symbolisant le codage de l'information temporelle.

Cizeron, M., Dumas, A., Le Reun, S., Granger, L., Jospin, M., Romatif, O., Vachon, C., Le Guern, D., Valfort, A.-C., and Bessereau, J.-L. (2025). The nonfibrillar multiplexin collagen CLE-1 defines cholinergic synapse identity. *Sci Adv* 11, eadz1291. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adz1291>.

Un collagène non-fibrillaire impliqué dans l'organisation des synapses chez *C. elegans*

La localisation précise des récepteurs postsynaptiques en face des sites de libération des neurotransmetteurs est essentielle au bon fonctionnement des synapses. Les **organiseurs synaptiques extracellulaires** sont des protéines sécrétées qui contrôlent cette localisation. Leur fonction est conservée au cours de l'évolution et peut être étudiée chez le nématode *C. elegans*, un organisme transparent offrant des outils génétiques puissants. Les jonctions neuromusculaires de *C. elegans* constituent un système expérimental particulièrement adapté à l'étude des mécanismes de localisation des récepteurs : les récepteurs de l'acétylcholine et du GABA sont ségrégués en face des afférences excitatrices et inhibitrices issues des motoneurones cholinergiques et GABAergiques. Un élément clé de cette organisation est **Punctin/MADD-4, un organisateur synaptique extracellulaire qui détermine l'identité cholinergique ou GABAergique des domaines postsynaptiques**. De manière intéressante, l'orthologue de Punctin chez les mammifères, ADAMTSL3, est largement exprimé dans le cerveau et impliqué dans la synaptogenèse ainsi que dans le maintien de la fonction synaptique.

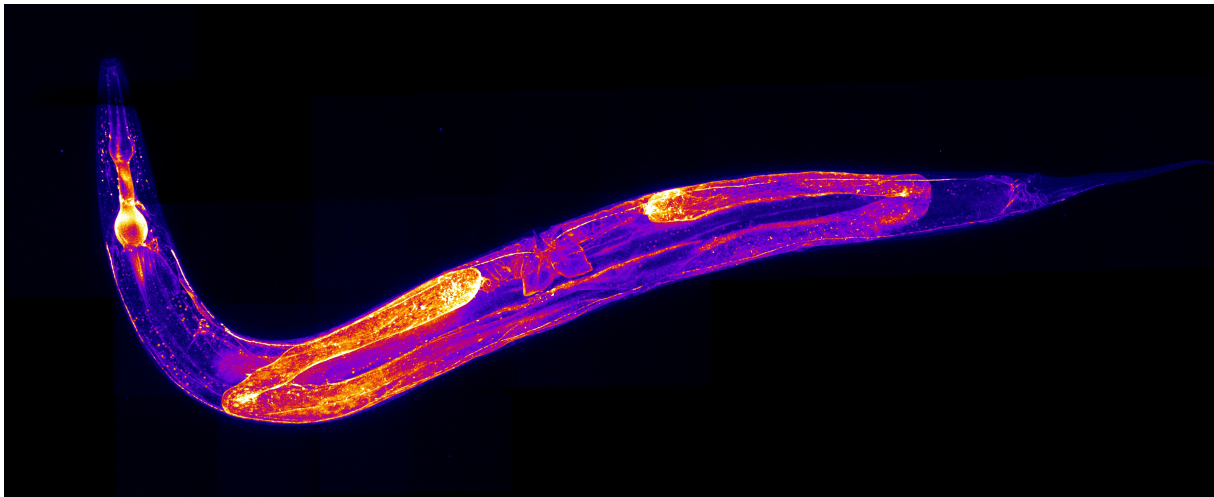
Si la fonction des organisateurs synaptiques extracellulaires commence à être mieux comprise, une question majeure demeure : comment ces protéines sont-elles retenues dans la fente synaptique ? Grâce à un criblage génétique non biaisé, nous avons mutagénisé le génome de nématodes exprimant la Punctin fusionnée par CRISPR/Cas9 à la protéine fluorescente RFP et recherché des mutants présentant une localisation altérée de Punctin. Nous avons ainsi identifié **CLE-1, l'orthologue des collagènes XV/XVIII**, comme indispensable à la localisation synaptique correcte de Punctin. Nous montrons également que Punctin est clivée en plusieurs fragments par protéolyse. CLE-1 permet la localisation synaptique spécifique de certains de ces fragments. En l'absence de CLE-1, la redistribution de ces fragments entraîne la relocalisation des récepteurs de l'acétylcholine vers des synapses GABAergiques, **modifiant ainsi l'identité postsynaptique** ! Par ailleurs, CLE-1 régule aussi les niveaux de récepteurs postsynaptiques par un mécanisme indépendant de Punctin. Ces résultats révèlent que CLE-1 est un nouvel organisateur synaptique extracellulaire et mettent en évidence un échafaudage extracellulaire, formé de complexes moléculaires Punctin/CLE-1, qui orchestre l'identité des synapses et contrôle le contenu en récepteurs synaptiques.

A non-fibrillar collagen involved in synapse organization in *C. elegans*

The precise localization of postsynaptic receptors opposite neurotransmitter release sites is essential for synaptic function. **Extracellular synaptic organizers** are secreted proteins controlling this localization. This function is conserved throughout evolution and can be studied in *C. elegans* nematodes, which combine powerful genetics and transparency for *in vivo* imaging. *C. elegans* neuromuscular junctions provide a genetically tractable system where acetylcholine and GABA receptors must be segregated in register with excitatory and inhibitory inputs coming from cholinergic and GABAergic motoneurons, respectively. One essential feature of this organization is **the central role of Punctin/MADD-4, an extracellular synaptic organizer which dictates the cholinergic versus GABAergic identity of postsynaptic domains**. Interestingly, the mammalian Punctin orthologue ADAMTSL3 is widely expressed in

the brain and was shown to be involved in synaptogenesis and maintenance of synaptic function.

While the function of extracellular synaptic organizers starts to be better understood, one unanswered question in the field is how they are retained in the synaptic cleft. Using an unbiased genetic screen, we mutagenized the genome of Punctin-RFP knock-in nematodes and looked for mutants with altered Punctin localization. We identified **CLE-1, the orthologue of collagens XV/XVIII**, as essential for the correct synaptic localization of Punctin. Moreover, we showed that Punctin is proteolytically cleaved and that CLE-1 localizes specific cleavage fragments. The redistribution of Punctin fragments in the absence of CLE-1 leads to mislocalization of acetylcholine receptors to GABAergic synapses, thus **changing postsynaptic identity!** In addition, CLE-1 regulates the levels of postsynaptic receptors through a Punctin-independent mechanism. These findings identify CLE-1 as a novel extracellular synaptic organizer and reveal that an extracellular scaffold, composed of Punctin and CLE-1 complexes, orchestrates synapse identity and regulates synaptic receptor content.



Légende : Expression de CLE-1 (CLE-1-mScarlet knock-in) chez *C. elegans*

Loescher, M., Haggard, P., & Tallon-Baudry, C. (2025). Interoception vs. Exteroception: Cardiac interoception competes with tactile perception, yet also facilitates self-relevance encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 122(49), e2516229122.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2516229122>

Intéroception cardiaque et perception externe, entre compétition neuronale et construction du soi

Le cerveau reçoit des signaux provenant du monde extérieur, tels que des sons ou des sensations tactiles (extéroception), mais aussi de l'intérieur du corps, tels que les battements du cœur (intéroception). Deux cadres conceptuels envisagent les liens entre intéroception cardiaque et extéroception de façon opposée. Le premier postule que les signaux internes et externes entrent en compétition pour les ressources neuronales disponibles : traiter les signaux cardiaques se ferait donc au détriment de la perception du monde extérieur. Le second établit un lien entre l'intéroception et les processus cognitifs relatifs au soi ; dans ce cadre, l'intéroception serait impliquée dans l'évaluation de la pertinence pour le soi des stimuli externes, facilitant ainsi cet aspect de la perception. Les deux cadres théoriques produisent donc des prédictions distinctes sur les liens entre intéroception et extéroception : compétition pour le premier, facilitation pour le deuxième.

Dans une étude parue dans PNAS, Marie Loescher (LNC2, ENS-PSL), Patrick Haggard (UCL, UK) et Catherine Tallon-Baudry (LNC2, ENS-PSL) ont confronté ces deux positions dans une même expérience. Des participants réagissaient à des stimuli audio-tactiles dont la pertinence était manipulée en plaçant la source audio soit dans l'espace péripersonnel – la zone proche autour du corps, associée au soi – soit en dehors de cet espace. Pendant ce temps, l'activité cérébrale était enregistrée par EEG, mesurant les potentiels évoqués par les battements cardiaques (Heartbeat-Evoked Potentials, HEPs), un marqueur de l'intéroception cardiaque.

Les résultats montrent que les prédictions des deux cadres conceptuels se retrouvent dans les données, mais dans des zones cérébrales distinctes. Dans le cortex somatosensoriel, les HEPs ralentissent les temps de réaction et modulent les potentiels évoqués par les stimuli, suggérant une compétition pour les ressources neurales. En revanche, les HEPs dans des régions intégratives sensorimotrices et du réseau du mode par défaut facilitent l'encodage de la pertinence pour le soi des stimuli, reflété dans les réponses comportementales et neuronales. Ces effets de compétition et de facilitation étaient non seulement indépendants spatialement, mais aussi statistiquement. En montrant la coexistence des deux mécanismes, ces travaux réconcilient deux lignes de recherche jusqu'alors considérés comme contradictoires, et soulignent la multi-dimensionnalité des interactions cœur-cerveau.

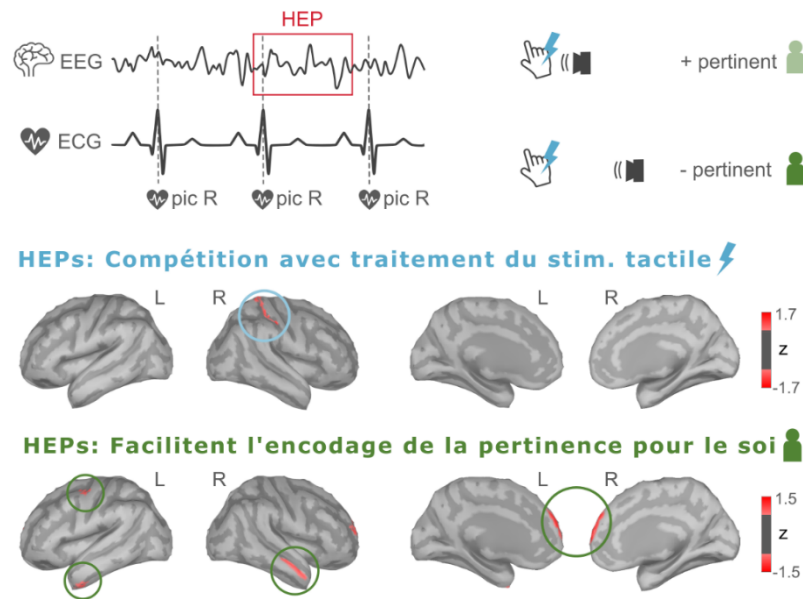
Interoception vs. Exteroception: Cardiac interoception competes with tactile perception, yet also facilitates self-relevance encoding.

The brain constantly processes signals from the external world, such as sounds or tactile sensations (exteroception), but also signals from inside the body such as heartbeats (interoception). Different frameworks, originating in opposing views of the function of interoception, have developed largely in parallel. One line of evidence indicates that interoceptive and exteroceptive inputs compete for neural resources. Another line shows a link between interoceptive and self-related processing, which might include computing the self-relevance of exteroceptive inputs, facilitating this aspect of perception. The two frameworks thus make opposing predictions about the influence of interoception on exteroception: competition for the former, facilitation for the latter.

In an article published in PNAS, Marie Loescher (LNC2, ENS-PSL), Patrick Haggard (UCL, UK) and Catherine Tallon-Baudry (LNC2, ENS-PSL) contrasted these accounts within a single experimental task. Participants responded to an audio-tactile stimuli of which the self-relevance was manipulated, by placing the audio source either inside or outside the participant's peripersonal space – the area surrounding the body strongly associated with the self. Meanwhile, heartbeat-evoked potentials (HEPs), a measure of cardiac interoception, were recorded using EEG.

We found evidence for both accounts, but in distinct brain regions. On one hand, pre-stimulus HEP amplitudes over somatosensory cortex were linked to slower reaction times, and affected audio-tactile

stimulus-evoked responses in the same area, indicating competition for shared neural resources. On the other hand, pre-stimulus HEPs over integrative sensorimotor and default-mode network regions facilitated stimulus self-relevance encoding, both in reaction times and audio-tactile evoked responses. Importantly, Competition and Facilitation effects were not only spatially, but also statistically independent from each other. We therefore reconcile the two views by showing the co-existence of two independent mechanisms: one that allocates neural resources to either internal bodily signals or the external world, and another by which interoception and exteroception are combined to determine the self-relevance of external signals. Our results highlight the multi-dimensionality of HEPs, and of internal states more generally.



Légende : Les réponses neuronales aux battements cardiaques (Heartbeat-Evoked Potentials, HEPs) sont calculées en découpant le signal électroencéphalographique (EEG) autour des pics R du signal électrocardiographique (ECG) (en haut à gauche). Les HEPs sont mesurés avant la stimulation tactile délivrée sur la main du participant, en même temps qu'un son. Le participant répond à cette stimulation audio-tactile dont la pertinence pour le participant est manipulée en plaçant la source audio soit proche, soit distante de la main stimulée (en haut à droite). Les résultats (en bas) montrent que les HEPs interagissent différemment dans différentes sources corticales : Ils entrent en compétition avec le traitement de la stimulation extéroceptive dans le cortex somatosensoriel, mais facilitent l'encodage de la pertinence de la stimulation dans des régions intégratives sensorimotrices et du réseau du mode par défaut.

Stockart, F., Msheik, R., Robin, A., Jurkovičová, L., Goueytes, D., Rouy, M., Mareček, R., Hoffmann, D., Mudrik, L., Roman, R., Brázdil, M., Minotti, L., Kahane, P., Pereira*, M., & Faivre*, N. (2025). Cortical evidence accumulation for visual perception occurs irrespective of reports. *Nature Communications*, 16(1), 8458.

Les signaux corticaux de la perception visuelle sont indépendamment des rapports conscients

Comprendre comment le cerveau transforme des informations sensorielles en perception consciente constitue un défi majeur en neurosciences. Une idée largement étudiée est celle de l'accumulation d'évidences : le cerveau intègre progressivement des informations sensorielles jusqu'à atteindre un seuil qui déclenche une décision. De nombreuses expériences qui étudient ce processus reposent sur un rapport de la part des participants (par exemple un appui bouton). Cela soulève une question importante : les signaux observés sont-ils liés à la perception consciente, ou reflètent-ils plutôt l'acte de rapporter ? Cette question a été abordée à l'aide d'enregistrements intracrâniens chez 29 patients atteints d'épilepsie, implantés dans le cadre de leur suivi clinique. Les enregistrements fournissent une mesure de l'activité de beaucoup de régions du cerveau avec une grande précision spatiale et temporelle. Les patients observaient des flux rapides d'images dans lesquels un visage très peu visible apparaissait parfois. À travers trois expériences, l'activité cérébrale a été mesurée lorsque les participants détectaient immédiatement le visage, lorsqu'ils rapportaient leur perception à la suite d'un délai, et lorsqu'ils regardaient passivement les images. Les résultats ont révélé un signal neural dans le cortex visuel ventral observé dans les trois expériences. Dans la première expérience, la vitesse d'augmentation de l'activité cérébrale en réponse aux visages prédisait la rapidité de la réponse des participants, suggérant l'accumulation d'évidences. Dans le cortex visuel ventral, les mêmes motifs d'activité

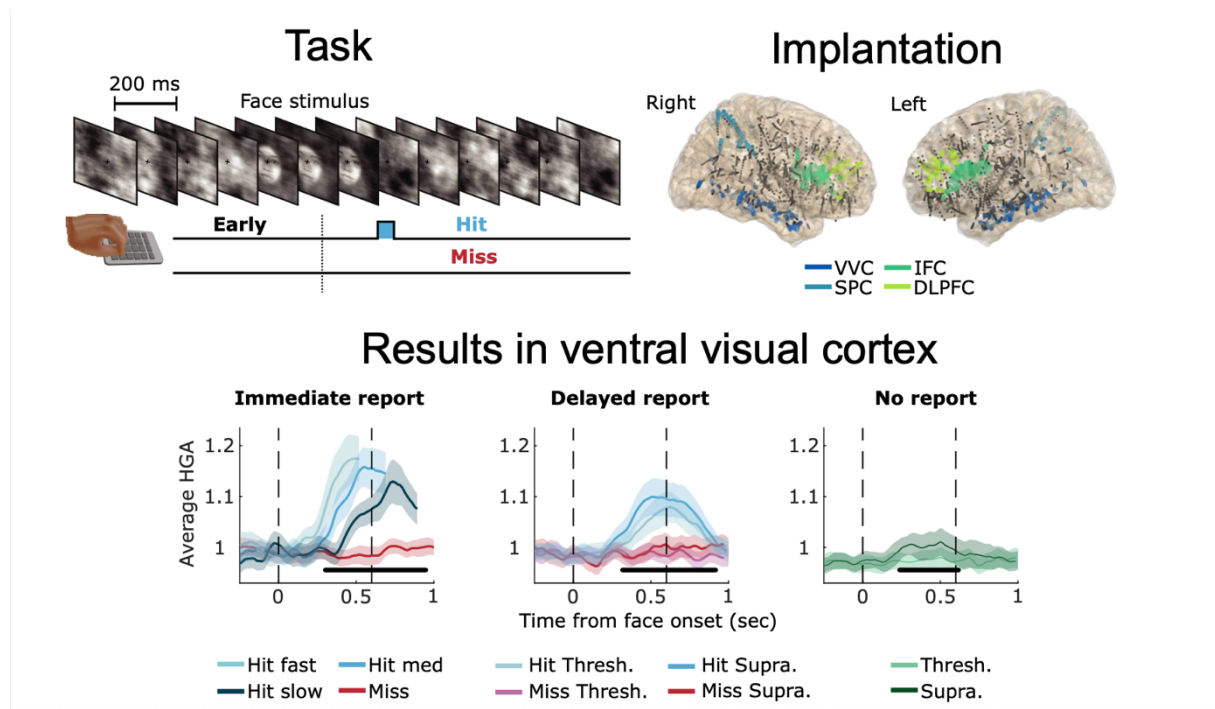
cérébrale distinguaient les stimuli détectés des stimuli non détectés lorsque les participants ne rapportaient pas immédiatement ce qu'ils voyaient, reflétaient l'intensité du stimulus en l'absence de rapport, et reflétaient même la confiance des participants dans leur perception. Un modèle computationnel fondé sur un processus d'accumulation d'évidences a reproduit avec succès à la fois les réponses comportementales et les signaux neuraux. Dans l'ensemble, l'étude montre que l'accumulation d'évidences constitue un mécanisme central sous-tendant la perception consciente. Les résultats soutiennent l'idée que la perception émerge d'une intégration progressive des informations sensorielles dans le cortex, contribuant à clarifier comment l'activité cérébrale permet l'expérience visuelle subjective.

Cortical evidence accumulation for visual perception occurs irrespective of reports

Understanding how the brain turns sensory input into conscious perception is a key challenge in neuroscience. A widely studied idea in perceptual decision-making is evidence accumulation, where the brain gradually integrates sensory information over time until it reaches a threshold that triggers a decision. However, many experiments studying this process rely on participants reporting what they see (for example, by pressing a button). This raises an important question: are the neural signals observed related to conscious perception itself, or do they reflect the act of reporting? This question was addressed using intracranial brain recordings from 29 patients with epilepsy who had electrodes implanted for clinical monitoring, providing neural activity with high spatial and temporal precision across multiple brain regions. Participants viewed rapid streams of images in which a faint face occasionally appeared near their threshold of perception. Through three experiments, brain activity was measured when participants immediately detected the face, when they reported their perception later, and when they were passively viewing the images without making any report. The results revealed a consistent neural signal in the ventral visual cortex across the three experiments, reflecting the gradual accumulation of sensory evidence. In the first experiment, the rate of the increase in brain activity in response to face stimuli predicted how quickly participants responded, suggesting that it reflects the internal buildup of perceptual evidence. In the ventral visual cortex, the same brain activity patterns distinguished detected from undetected stimuli when participants did not immediately report what they saw, reflected stimulus intensity in the absence of report, and even

reflected participants' confidence in their perception. A computational model based on a leaky evidence accumulation process successfully reproduced both the behavioral responses and the neural signals.

Overall, the study shows that evidence accumulation is a core neural mechanism underlying conscious perception itself. These findings support the idea that perception emerges from a gradual integration of sensory information in the cortex, helping clarify how subjective visual experience arises from brain activity.



Légende : Les participants devaient fixer une croix superposée à des images composées. Enregistrements dans le cortex visuel ventral, le cortex pariétal supérieur, le cortex frontal inférieur et le cortex préfrontal dorsolatéral. Les stimuli faciaux étaient présentés à des intensités seuil ou supérieures au seuil. Les participants devaient signaler une détection dès la présentation du stimulus à la fin de l'essai ; ou observer passivement le flux visuel.

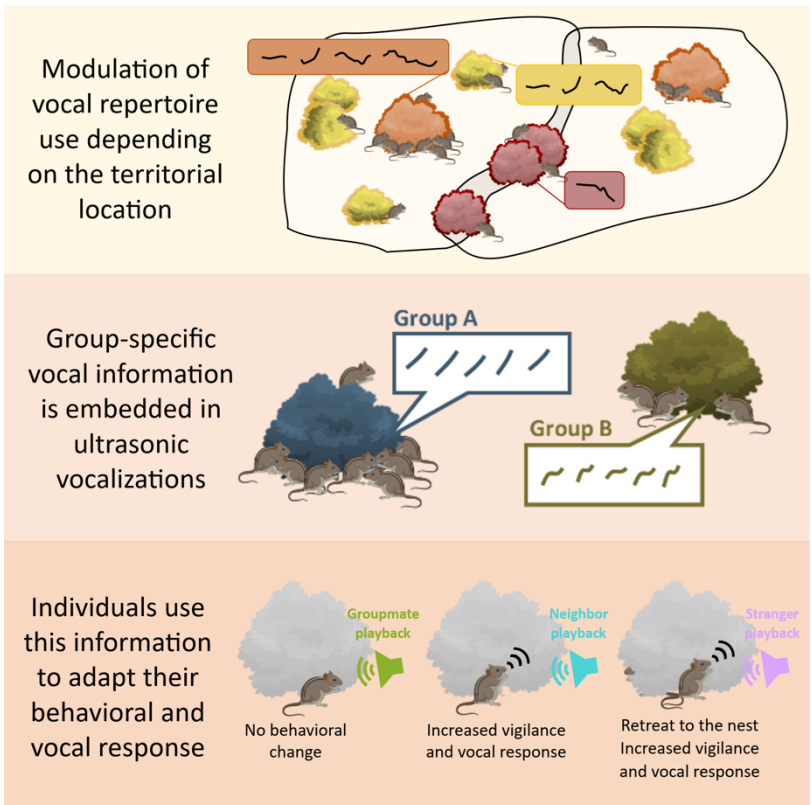
Perrier L, Lego L, Cladière T, Blanchard M, Makuya L, Berns W, Pradeau A, Schradin C, Greenfield MD, Mathevon N, Levréro F. Ultrasonic signals support a large-scale communication landscape in wild mice. *Curr Biol.* 2025 Oct 6;35(19):4837-4844.e4. doi: 10.1016/j.cub.2025.08.028. Epub 2025 Sep 10. PMID: 40934917.

Le réseau de communication ultrasonore des souris rayées Africaines

La communication est au cœur de la vie sociale des mammifères car elle permet la coordination du groupe et des interactions entre les individus. Du fait des indices laissés sur l'émetteur inhérents aux signaux de communication, ceux-ci impliquent souvent un compromis entre la portée et la confidentialité. Si les signaux qui résistent à l'atténuation environnementale atteignent des audiences lointaines, ils risquent d'être interceptés par des prédateurs ; à l'inverse, les signaux à courte portée garantissent des échanges privés. Les rongeurs utilisent fréquemment des vocalisations ultrasonores, qui, en raison de leur atténuation rapide dans l'environnement, sont généralement considérées comme un canal privé pour les interactions de proximité au sein des groupes sociaux. Bien que des études en laboratoire aient révélé que les vocalisations ultrasonores des rongeurs codent des informations riches telles que les émotions, l'identité ou le sexe des individus le rôle de ces signaux physiquement limités dans l'organisation de réseaux de communications plus larges reste largement inexploré dans la nature. Nous avons étudié ici le système de communication de la souris rayée Africaine (*Rhabdomys pumilio*), un rongeur très social et territorial, en combinant des expériences de propagation, une surveillance acoustique passive et des repasses sonores sur le terrain. Nous avons montré que les souris rayées émettent des vocalisations ultrasonores au sein des groupes familiaux et aux limites territoriales, en utilisant différents types de vocalisations selon la localisation. De plus, ces signaux véhiculent des informations spécifiques au groupe, permettant aux souris de faire la distinction entre les membres du groupe, les voisins et les étrangers. En vocalisant à des endroits clés de leur territoire, les souris rayées étendent la portée fonctionnelle de leurs signaux à courte distance pour soutenir un réseau de communication à grande échelle qui sert de médiateur à une dynamique territoriale complexe.

The acoustic communication network of African striped mice

Communication is central to the social life of mammals because it enables group coordination and interactions between individuals. Due to the clues left on the transmitter inherent in communication signals, these often involve a trade-off between range and confidentiality. While signals that resist environmental attenuation reach distant audiences, they risk being intercepted by predators and eavesdroppers; conversely, short-range signals ensure private exchanges. Rodents frequently use ultrasonic vocalizations, which, due to their rapid attenuation in the environment, are generally considered a private channel for close-range interactions within social groups. Although laboratory studies have revealed that rodent ultrasonic vocalizations encode rich information such as emotions, identity, or sex, the role of these physically limited signals in the organization of larger communication networks remains largely unexplored in nature. We studied the communication system of the African striped mouse (*Rhabdomys pumilio*), a highly social and territorial rodent, combining propagation experiments, passive acoustic monitoring, and sound playbacks in the field. We showed that striped mice emit ultrasonic vocalizations within family groups and at territorial boundaries, using different types of vocalizations depending on location. Furthermore, these signals convey group-specific information, allowing mice to distinguish between group members, neighbors, and strangers. By vocalizing at key locations within their territory, striped mice extend the functional range of their short-range signals to support a large-scale communication network that mediates complex territorial dynamics largely unexplored in the wild.



Légende : Modulation de l'utilisation du répertoire vocal en fonction de la localisation géographique. Les informations vocales spécifiques à chaque groupe sont intégrées dans les vocalisations ultrasoniques. Les individus utilisent ces informations pour adapter leur comportement et leurs réactions vocales.



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