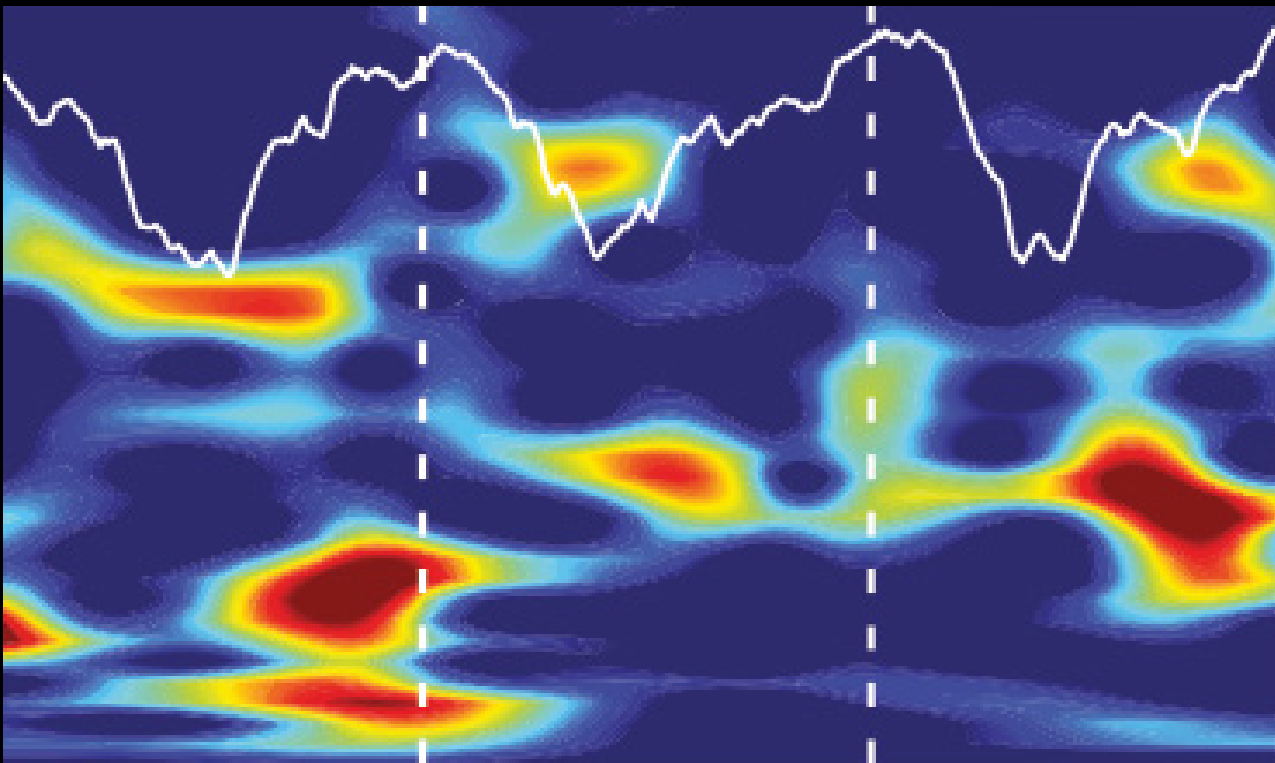


FAITS MARQUANTS 2024



Douchamps et al, Gamma oscillatory complexity conveys behavioral information in hippocampal networks. Nat Commun. 2024 Feb 29;15(1):1849.



FAITS MARQUANTS 2024

Pour élaborer ces faits marquants 2024, les membres du Conseil d'Administration de la Société des Neurosciences ont sélectionné quelques publications parmi les plus remarquables dans leurs disciplines respectives. Les magnifiques découvertes présentées ici témoignent de la vitalité des neurosciences françaises et de l'avancement des connaissances dans toutes les branches des neurosciences, grâce aux acteurs et actrices de la recherche en France. Bien d'autres articles auraient mérité d'être dans cet échantillon !

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

Sommaire

| | |
|---|----|
| <i>Des gènes synaptiques mutés dans certains troubles neurodéveloppementaux sont régulés spécifiquement chez l'homme.</i> | 4 |
| Assendorp N et al., <i>Cell Reports</i> | |
| <i>Réinnerver le cerveau mature lors de la régénération</i> | 6 |
| <i>Reinnervating the mature brain during regeneration</i> | |
| Delpech C et al., <i>Developmental Cell</i> | |
| <i>Des mutations homozygotes du récepteur GRID1/GluD1 associées à la déficience intellectuelle et à une paraplégie spastique, altèrent l'activité des synapses excitatrices</i> | 8 |
| <i>Homozygous mutations in the GRID1/GluD1 receptor associated with intellectual disability and spastic paraplegia impair the activity of excitatory synapses</i> | |
| Ung DC et al., <i>Molecular Psychiatry</i> | |
| <i>Surveillance du trafic des protéines synaptiques endogènes induit par l'activité grâce au marquage de proximité.</i> | 10 |
| <i>Monitoring the traffic of endogenous synaptic proteins released by activity through proximity labeling.</i> | |
| Pascual-Caro C et de Juan-Sanz J, <i>PLOS Biology</i> | |
| <i>Une molécule de type « pseudo-prion » protège le cerveau de la maladie d'Alzheimer chez la souris</i> | 12 |
| <i>A "pseudo-prion" molecule protects the brain from Alzheimer's disease in mice</i> | |
| Célestine M et al., <i>Molecular Psychiatry</i> | |
| <i>Un activateur endogène de la fonction atypique du récepteur NMDA enfin découvert.</i> | 14 |
| <i>Endogenous activator of the atypical function of the NMDA receptor finally uncovered</i> | |
| Dunot J et al., <i>Neuron</i> | |
| <i>Cibler le système nociceptine pour contrer les effets du stress chronique sur la mémoire</i> | 16 |
| <i>Targeting the Nociceptin System to Counteract the Effects of Chronic Stress on Memory</i> | |
| D'Oliveira da Silva F et al., <i>Molecular Psychiatry</i> | |
| <i>Le rôle essentiel des protéines MBNL dans la communication entre les nerfs et les muscles : Implications pour la dystrophie myotonique de type 1</i> | 18 |
| <i>The Essential Role of MBNL Proteins in Nerve-Muscle Communication: Implications for Myotonic Dystrophy Type 1</i> | |
| Frison-Roche C. et al., <i>Brain</i> | |
| <i>Deux horloges cérébrales pour s'adapter aux exigences du temps</i> | 20 |
| <i>Two Brain Clocks Adapt to Time Demand</i> | |
| Rolando F. et al., <i>Current Biology</i> | |
| <i>Comment le cerveau s'adapte à la peur : nouvelles découvertes sur le cortex prélimbique</i> | 22 |
| <i>How the Brain Adapts to Fear: New Insights from the Prelimbic Cortex</i> | |
| Casanova JC et al., <i>Neuron</i> | |

| | |
|---|----|
| <i>Prédire l'arrivée d'une compulsion en temps réel pour éviter qu'elle ne démarre</i> | 24 |
| <i>Real-time prediction to prevent the onset of compulsions</i> | |
| Mondragón-González L. et al., <i>Nature Neuroscience</i> | |
| | |
| <i>Nicotine et adolescence : un déséquilibre cérébral qui prédispose à la dépendance</i> | 26 |
| <i>Nicotine and adolescence: imbalanced dopamine circuits underlie addiction risk</i> | |
| Reynolds LM et al., <i>Nature Communications</i> | |
| | |
| <i>Les cannabinoïdes du cortex piriforme atténuent les performances olfactives</i> | 28 |
| <i>Endogenous cannabinoids in the piriform cortex tune olfactory perception.</i> | |
| Terral G. et al., <i>Nature Communications</i> | |
| | |
| <i>Obésité : À la recherche des neurones « fantômes » et de leurs fonctions cachées</i> | 30 |
| Leon S. et al., <i>Nature Communications</i> | |
| | |
| <i>Réduire la neuroinflammation pour prévenir l'impact neurodéveloppemental des infections congénitales par le cytomegalovirus ?</i> | 32 |
| <i>Reducing neuroinflammation to prevent the neurodevelopmental impact of congenital cytomegalovirus infections?</i> | |
| Tarhini S. et al., <i>Journal of Neuroinflammation</i> | |
| | |
| <i>Dans un modèle de lésion cérébrale du prématuré, l'inflammation néonatale altère le développement des microglies et favorise l'émergence d'une population hautement réactive</i> | 34 |
| <i>In a model of preterm brain injury, neonatal inflammation disrupts microglial development and promotes the emergence of a highly reactive population.</i> | |
| Dufour A. et al., <i>Brain Behavior and Immunity</i> | |
| | |
| <i>Réduction de la dimensionnalité au-delà des sous-espaces neuronaux</i> | 36 |
| <i>Dimensionality reduction beyond neural subspaces</i> | |
| Pellegrino A. et al., <i>Nature Neuroscience</i> | |
| | |
| <i>La diversité des oscillations gamma : un nouveau code neural dans l'hippocampe</i> | 37 |
| <i>Gamma oscillation diversity: a new neural code in the hippocampus</i> | |
| Douchamps V. et al., <i>Nature Communications</i> | |

Assendorp N, Fossati M, Libé-Philippot B, Christopoulou E, Depp M, Rapone R, Dingli F, Loew D, Vanderhaeghen P, Charrier C.

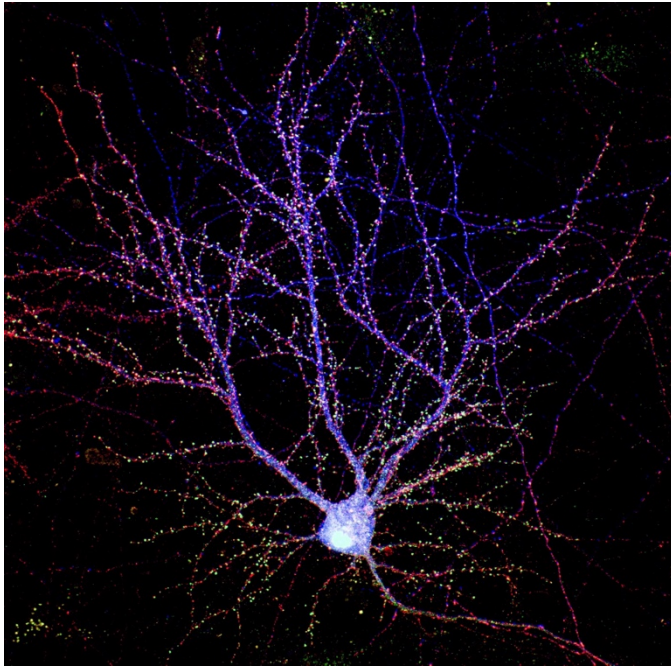
CTNND2 moderates the pace of synaptic maturation and links human evolution to synaptic neoteny. (2024) *Cell Reports*. 43(10):114797. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114797.

Des gènes synaptiques mutés dans certains troubles neurodéveloppementaux sont régulés spécifiquement chez l'homme.

L'une des caractéristiques principales du cerveau humain par rapport à celui des autres mammifères est qu'il se développe sur une période extrêmement longue. Cette « lenteur » développementale ou « néoténie » est particulièrement sensible au niveau des synapses, les structures qui connectent les neurones en circuits. Chez l'homme, les circuits du néocortex – une région impliquée dans les tâches cognitives complexes - se forment et murissent jusqu'au début de l'âge adulte. En comparaison, ils sont établis en quelques semaines chez la souris et en quelques mois chez d'autres primates comme le macaque. Le tempo du développement synaptique est altéré dans l'autisme et certaines déficiences intellectuelles (DI) et on considère que son ralentissement au cours de l'évolution humaine a contribué à l'émergence des capacités cognitives et sociales qui caractérisent notre espèce. Comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents représente donc un enjeu majeur. A ce jour, seul un gène lié à l'évolution humaine, *SRGAP2*, a été impliqué dans le développement des synapses. *SRGAP2* a été partiellement dupliqué dans la lignée humaine. La copie spécifiquement humaine *SRGAP2C* ralentit considérablement la maturation des synapses en inactivant la protéine ancestrale *SRGAP2A*, qui est enrichie aux synapses. Pour comprendre comment opère cette famille de gènes, Assendorp et al. ont cartographié le réseau d'interactions de *SRGAP2A* au cours de la maturation synaptique. Ils ont ensuite caractérisé le rôle d'un partenaire majeur, la caténine delta-2 (*CTNND2*), dont les mutations sont responsables de formes sévères de DI et d'autisme. Les auteurs ont découvert que *CTNND2* ralentissait la maturation des synapses en limitant la transmission synaptique excitatrice par l'intermédiaire de *SYNGAP1*, un autre gène associé à la DI qui bloque le recrutement des récepteurs AMPA aux synapses. Ils ont montré que *CTNND2* était nécessaire à la néoténie des synapses humaines et que *SRGAP2C* ralentissait la maturation dans les neurones corticaux humains en augmentant la quantité de *CTNND2* aux synapses. A l'inverse, l'inactivation de *CTNND2* accélère la maturation et compromet l'intégrité neuronale, des effets cohérents avec l'implication de *CTNND2* dans les DI et l'autisme. Ces travaux mettent en lumière l'intersection entre les innovations développementales apparues au cours de l'évolution humaine et les dysfonctionnements synaptiques associées aux troubles neurodéveloppementaux. Ils démontrent l'importance de caractériser les spécificités du cerveau humain pour comprendre sa vulnérabilité à certaines maladies et la pathophysiologie.

One of the most distinctive features of the human brain is that it develops over an extended period of time compared to other mammals. Its prolonged maturation or "neoteny" is particularly striking at the level of synapses, the structures that connect neurons into circuits. In the human neocortex - a region involved in complex cognitive functions – circuits form and mature until early adulthood. In comparison, they are established within a few weeks in mice and within a few months in other primates such as macaques. The pace of synaptic development is altered in many forms of autism and intellectual disabilities (ID), and the neoteny of human synapses is thought to contribute to cognitive and social abilities that characterize our species. Therefore, understanding the underlying molecular mechanisms represents a major challenge. To date, only one gene linked to human evolution, ***SRGAP2***, has been implicated in synapse development. ***SRGAP2*** partially duplicated in the human lineage. The human-specific copy, ***SRGAP2C***, slows synaptic maturation by inactivating the ancestral protein ***SRGAP2A***, which is enriched at synapses. To understand how this gene family operates, **Assendorp et al.** mapped the interaction network of ***SRGAP2A*** in maturing synapses. They then characterized the role of a key partner, **catenin delta-2 (*CTNND2*)**, whose mutations are responsible for severe forms of ID and autism. The authors discovered that ***CTNND2*** slows synapse maturation by limiting excitatory synaptic transmission through the recruitment of *SYNGAP1*, another ID-associated protein that blocks the accumulation of AMPA receptors at synapses. Furthermore, they found that ***CTNND2*** is necessary

for human synaptic neoteny and that **SRGAP2C** slows synaptic maturation in human cortical neurons by increasing the amount of **CTNND2** at synapses. Conversely, inactivating **CTNND2** accelerates synaptic maturation and compromises neuronal integrity, consistent with the implication of **CTNND2** in ID and autism. This study highlights the intersection between developmental innovations that emerged during human evolution and synaptic dysfunctions associated with neurodevelopmental disorders. It demonstrates the importance of characterizing the specificities of the human brain to better understand its vulnerability to neurodisorders and the pathophysiology.



Légende : CTNND2, une protéine associée aux synapses dans les neurones corticaux. Image en microscopie confocale d'un neurone cortical en culture. CTNND2 (en rouge) est taguée avec mOrange. Les synapses excitatrices (en vert) sont marquées à l'aide d'un FingR tagué GFP dirigé contre la protéine PSD-95 endogène. Le neurone exprime également une protéine fluorescente bleue permettant de visualiser sa morphologie. La largeur de l'image représente 102 microns.

Delpèch C, Schaeffer J, Vilallongue N, Delaunay A, Benadjal A, Blot B, Excoffier B, Plissonnier E, Gascon E, Albert F, Paccard A, Saintpierre A, Gasnier C, Zagar Y, Castellani V, Belin S, Chédotal A, Nawabi H. *Axon guidance during mouse central nervous system regeneration is required for specific brain innervation.*

Dev Cell. 2024 Sep 26:S1534-5807(24)00534-3. doi: 10.1016/j.devcel.2024.09.005.

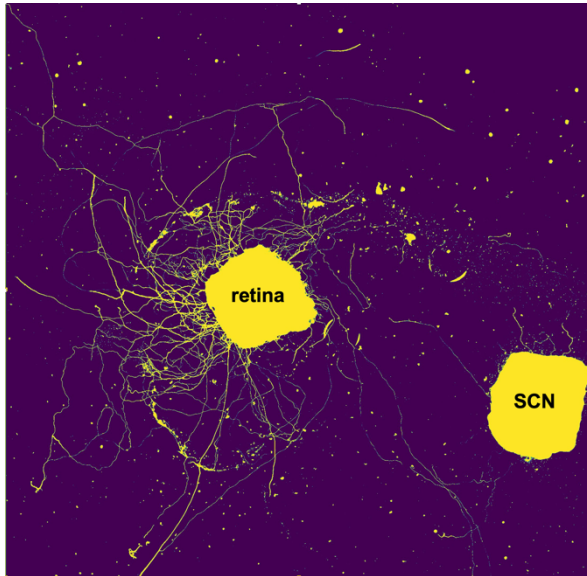
Réinnerver le cerveau mature lors de la régénération

Le système nerveux central (SNC- cerveau ; moelle épinière, nerfs optique et olfactif) mature n'est pas capable de se réparer de façon spontanée. Ainsi toute lésion, qu'elle soit traumatique (lésions de la moelle épinière) ou au cours de maladies neurodégénératives (Glaucome, Alzheimer, Parkinson entre autres) entraîne une perte irréversible des fonctions motrices, sensorielles et/ou cognitives. Au cours de ces 20 dernières années, il a été montré que le SNC peut se régénérer en activant des voies moléculaires spécifiques dans les neurones lésés. Toutefois, promouvoir la repousse des axones n'est pas suffisant pour permettre la reformation d'un circuit. En effet, bien que nous puissions faire pousser les axones sur de longues distances, comme par exemple de l'œil jusqu'au cerveau, le retour fonctionnel reste compliqué. Nos travaux ont montré que le cerveau mature est réfractaire à une nouvelle innervation et repousse les axones en cours de régénération, compromettant ainsi la formation des circuits neuronaux. C'est particulièrement vrai pour le noyau suprachiasmatique. C'est le premier noyau cérébral que rencontrent les axones du nerf optique et qui est le régulateur clé des rythmes circadiens. En ciblant spécifiquement le noyau suprachiasmatique, nous avons mis en évidence certaines de ces signalisations répulsives. En les modulant in-vivo, les axones en cours de régénération sont de nouveau capables de connecter ce noyau. Nous avons démontré que le circuit neuronal néoformé est fonctionnel, au niveau moléculaire et cellulaire puisque les souris sont capables de retrouver la périodicité de leurs rythmes circadiens. **Cette étude montre qu'il ne suffit pas de faire repousser les axones mais qu'il faut également agir sur leurs partenaires post synaptiques afin d'avoir une régénération guidée qui permet de connecter les neurones à leurs cibles correctes. Ces résultats sont critiques dans la mise en place de stratégies thérapeutiques dans le cadre de lésion du système visuel (comme lors d'un glaucome) mais aussi pour l'ensemble du système nerveux central.**

Reinnervating the mature brain during regeneration

The mature central nervous system (CNS - brain; spinal cord; optic and olfactory nerves) is not capable of spontaneous repair. Therefore, any injury, whether traumatic (such as spinal cord injuries) or from neurodegenerative diseases (glaucoma, Alzheimer's, Parkinson's, among others), leads to irreversible loss of motor, sensory, and/or cognitive functions. Over the past 20 years, it has been shown that the CNS can regenerate by activating specific molecular pathways within injured neurons. However, promoting axon regrowth is not sufficient to reform a functional neuronal circuit. Indeed, although we are able to grow axons over long distances, from the eye to the brain for example, functional recovery still remains a hurdle. Our research has shown that the mature brain is refractory to new innervation and repels regenerating axons, thus compromising the formation of neuronal circuits. This is particularly true for the suprachiasmatic nucleus, the first brain nucleus encountered by the optic nerve axons. This nucleus is the key regulator of circadian rhythms. By specifically targeting the suprachiasmatic nucleus, we identified some of these repulsive signaling pathways. By modulating them in vivo, we allowed regenerating axons to connect to this nucleus. We have demonstrated that the newly formed neuronal circuit is functional, both at the molecular and cellular levels, as mice are able to restore the periodicity of their circadian rhythms. **This study shows that it is not enough to regrow axons; it is also necessary to act on their postsynaptic partners in order to achieve guided**

regeneration that allows neurons to reconnect to their correct targets. These results are crucial for the development of therapeutic strategies for visual system injuries (such as in glaucoma) as well as for the entire central nervous system.



Légende : Le cerveau adulte repousse les axones en cours de régénération. Image au microscope montrant une culture organotypique de rétine adulte et de noyau suprachiasmatique. Les signalisations de régénération ont été activés dans la rétine avant sa mise en culture. Les axones qui sortent de l'explant de la rétine poussent à l'opposé de l'explant du noyau suprachiasmatique (SCN) qui exprime les molécules répulsives.

Ung DC, Pietrancosta N, Badillo EB, Raux B, Tapken D, Zlatanovic A, Doridant A, Pode-Shakked B, Raas-Rothschild A, Elpeleg O, Abu-Libdeh B, Hamed N, Papon MA, Marouillat S, Thépault RA, Stevanin G, Elegheert J, Letellier M, Hollmann M, Lambolez B, Tricoire L, Toutain A, Hepp R, Laumonnier F. *GRID1/GluD1 homozygous variants linked to intellectual disability and spastic paraplegia impair mGlu1/5 receptor signaling and excitatory synapses*. Mol Psychiatry. 2024 Apr;29(4):1205-1215.

Des mutations homozygotes du récepteur GRID1/GluD1 associées à la déficience intellectuelle et à une paraplégie spastique, altèrent l'activité des synapses excitatrices

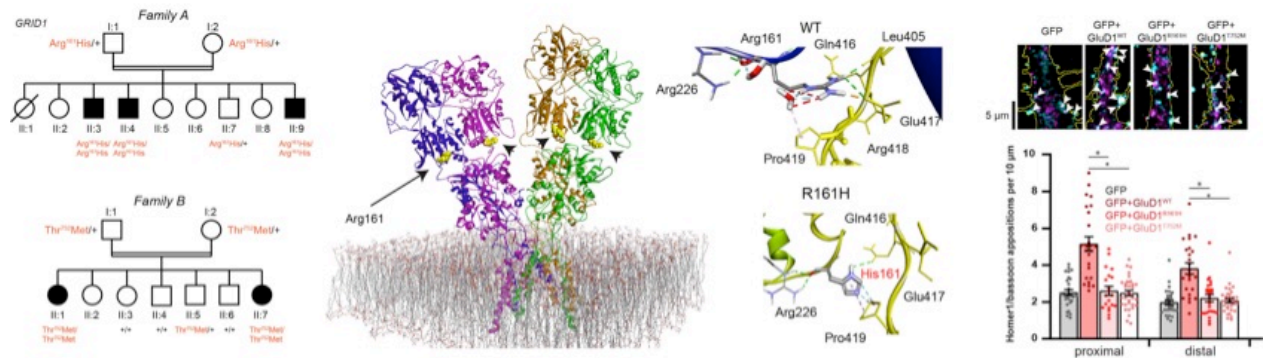
Le gène *GRID1* code pour le récepteur ionotropique du glutamate delta GluD1 qui est impliqué dans la formation, la fonction et la plasticité des synapses. GluD1 ne lie pas le glutamate, mais la cérébelline et la D-sérine, qui permettent la formation de ponts trans-synaptiques et déclenchent la signalisation transmembranaire. Par ailleurs, ce récepteur est présent à la fois dans les synapses excitatrices et inhibitrices, avec sa capacité récemment décrite de lier le GABA.

Dans le cadre d'une collaboration internationale coordonnée par le Dr Frédéric Laumonnier (UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm,) et le Dr Bertrand Lambolez (NeuroSU, Inserm, CNRS, Sorbonne Université), une étude combinant génétique humaine et neurosciences décrit l'identification et la caractérisation fonctionnelle de variants homozygotes faux-sens de *GRID1* (p.Thr752Met, p.Arg161His) chez cinq individus issus de deux familles consanguines présentant une déficience intellectuelle et une paraplégie spastique, avec ou sans glaucome. Dans l'objectif de déterminer le caractère pathogène de ces variants faux-sens aux effets inconnus et pour tenter de résoudre l'impasse diagnostique, des analyses fonctionnelles ont été effectuées sur des modèles neuronaux murins (cultures primaires dissociées et tranches organotypiques). La modélisation moléculaire et les analyses électrophysiologiques ont révélé que les deux mutations altèrent d'une part la charnière entre les domaines de liaison de la cérébelline et de la D-sérine, et d'autre part, la fonction de ce dernier domaine. L'expression, le trafic, l'interaction physique des mutants GluD1 avec le récepteur métabotropique du glutamate mGlu1 et la liaison de la cérébelline ne sont pas modifiées. En revanche, dans les neurones de cultures primaires dissociées ou organotypiques, les deux mutants GluD1 altèrent la signalisation du récepteur métabotropique du glutamate mGlu1/5 en particulier via les voies calcique et ERK, ainsi que la morphologie des dendrites et la densité des synapses excitatrices. Ces résultats montrent le rôle fondamental de GluD1 dans les fonctions cognitives et motrices du système nerveux humain, et révèlent l'impact de mutations de ce gène associées à un phénotype neurodéveloppemental affectant la connectivité neuronale.

Homozygous mutations in the GRID1/GluD1 receptor associated with intellectual disability and spastic paraplegia impair the activity of excitatory synapses

The *GRID1* gene encodes the ionotropic glutamate receptor delta GluD1, which is involved in synaptic formation, function, and plasticity. GluD1 does not bind glutamate, but cerebellin and D-serine, which enable the formation of trans-synaptic bridges and trigger transmembrane signaling. Furthermore, this receptor is present in both excitatory and inhibitory synapses, with its recently described ability to bind GABA. As part of an international collaboration coordinated by Dr. Frédéric Laumonnier (UMR 1253, iBrain, University of Tours, Inserm) and Dr. Bertrand Lambolez (NeuroSU, Inserm, CNRS, Sorbonne University), a study combining human genetics and neuroscience describes the identification and functional characterization of homozygous missense variants of *GRID1* (p.Thr752Met, p.Arg161His) in five individuals from two consanguineous families with intellectual disability and spastic paraplegia, with or without glaucoma. In order to determine the pathogenic nature of these missense variants with unknown effects and to attempt to resolve the diagnostic impasse, functional analyses were performed on murine neuronal models (dissociated primary cultures and organotypic slices). Molecular modeling and electrophysiological analyses revealed that both mutations alter the hinge between the cerebellin and D-serine binding domains and the function of the latter domain. The expression, trafficking, physical interaction of GluD1 mutants with the metabotropic glutamate receptor mGlu1 and cerebellin binding are not altered. In contrast, in neurons from dissociated or

organotypic primary cultures, both GluD1 mutants impair signaling of the metabotropic glutamate receptor mGlu1/5, particularly via the calcium and ERK pathways, as well as dendrite morphology and excitatory synapse density. These results demonstrate the fundamental role of GluD1 in the cognitive and motor functions of the human nervous system, and reveal the impact of mutations in this gene associated with a neurodevelopmental phenotype affecting neuronal connectivity.



Légende : À gauche : Arbres génétiques des 2 familles des patients ayant une DI (carré ou cercle noir pour homme et femme respectivement) et un variant homozygote du gène *GRID1* ; les sujets indiqués en blanc sont sains et porteurs hétérozygotes pour certains. Au milieu : Modélisation moléculaire du récepteur GRID1/GluD1 (avec la localisation de l'acide aminé Arg161 dans la structure) et de l'impact local du variant Arg161His. A droite : Mise en évidence de la perte de l'action promotrice sur la formation des synapses excitatrices par les mutants GluD1^{R161H} and GluD1^{T752M} surexprimés dans des cultures de neurones hippocampiques, par comparaison avec la forme normale de GluD1 (GluD1^{WT}).

Pascual-Caro C, de Juan-Sanz J.

Monitoring of activity-driven trafficking of endogenous synaptic proteins through proximity labeling. PLoS Biol. 2024 Oct 28;22(10):e3002860.

Surveillance du trafic des protéines synaptiques endogènes induit par l'activité grâce au marquage de proximité.

Tout comme une montre a besoin que tous ses engrenages fonctionnent avec précision pour marquer le temps, dans notre cerveau, il est crucial que l'information soit transmise de manière précise à travers les synapses (ces unités de communication neuronale qui relient nos cellules cérébrales) afin que toutes nos capacités cognitives, du contrôle moteur à la formation des mémoires, se déroulent correctement. Don Santiago Ramón y Cajal, neuroscientifique espagnol considéré comme le père des neurosciences modernes, a dit un jour que « Les neurones sont comme des mystérieuses papillons de l'âme, dont le battement d'ailes éclairera peut-être un jour le secret de la vie mentale ». Les neurones ne sont pas des structures statiques, mais nécessitent un trafic synaptique actif et dynamique pour maintenir une communication constante. Traditionnellement, l'étude du trafic neuronal se faisait sous un angle plus statique en raison des limitations technologiques, mais avec notre projet, nous cherchons à activer ce « battement d'ailes » dont parlait Ramón y Cajal pour découvrir de nouvelles protéines impliquées dans le trafic synaptique pendant l'activité neuronale.

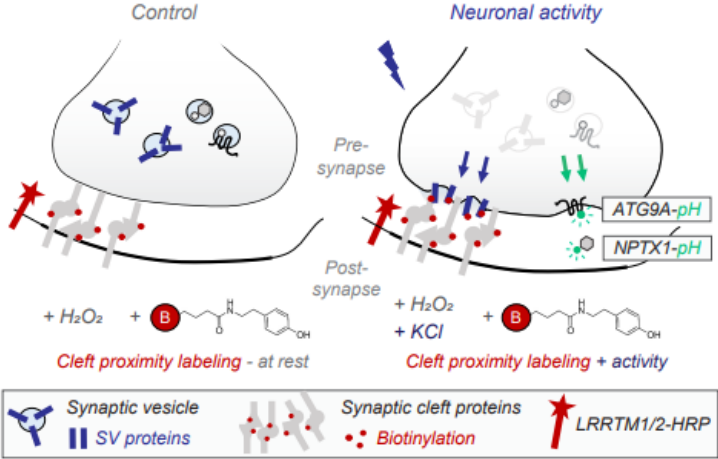
Dans notre recherche, nous utilisons le marquage par proximité avec biotinylation pour marquer et isoler les protéines qui sont libérées pendant l'activité neuronale, puis nous les identifions par western blot avant de concevoir des constructions avec un fluorophore lié, appelé "pHluorin" (cet outil nous permet de visualiser la fluorescence uniquement lorsque les protéines se trouvent dans le milieu extracellulaire), ce qui nous permet de surveiller l'activité de ces protéines dans des neurones vivants. La capacité de réaliser ce marquage en quelques secondes sur des neurones vivants nous permet d'obtenir une image plus précise du trafic synaptique. Grâce à cette technique, nous avons pu isoler des protéines comme ATG9 et NPTX1, qui, bien que déjà connues pour leurs rôles au sein de la cellule, n'étaient pas reconnues comme étant libérées à l'extérieur pendant l'activité neuronale. Le dynamisme observé dans ces protéines, suggère qu'elles jouent un rôle clé dans la neurotransmission, car l'exocytose neuronale représente un coût énergétique important pour les neurones. Enfin, il a été démontré que des altérations dans ces protéines sont liées à diverses pathologies neurologiques, ce qui rend leur compréhension essentielle pour le développement de futures stratégies thérapeutiques.

Monitoring the traffic of endogenous synaptic proteins released by activity through proximity labeling.

Just like a watch needs all its gears to work precisely to keep time, in our brain it is crucial that information is transmitted accurately across synapses (the neural communication units connecting our brain cells) so that all our cognitive abilities, from motor control to memory formation, function properly. Don Santiago Ramón y Cajal, a Spanish neuroscientist considered the father of modern neuroscience, once said, 'Neurons are like mysterious butterflies of the soul, whose wingbeats may one day illuminate the secret of mental life.' Neurons are not static structures; they require active and dynamic synaptic traffic to maintain constant communication. Traditionally, the study of neuronal traffic has been approached from a more static perspective due to technological limitations, but with our project, we aim to activate that 'wingbeat' Ramón y Cajal spoke of to discover new proteins involved in synaptic traffic during neuronal activity.

In our research, we use proximity labelling with biotinylation to mark and isolate proteins released during neuronal activity, then identify them via western blot. We also design constructs with a linked fluorophore, called 'pHluorin', which allows us to visualize fluorescence only when the proteins are released to the extracellular space), which enables us to monitor the activity of these proteins in living neurons. The ability to perform this labelling within seconds on living neurons provides us with a more accurate picture of synaptic trafficking. With this technique, we have been able to isolate proteins like ATG9 and NPTX1, which, while already known for their roles within the cell, were not recognized as

being released externally during neuronal activity. The dynamism observed in these proteins suggests that they play a key role in neurotransmission, as neuronal exocytosis represents a significant energy cost for neurons. Finally, it has been shown that alterations in these proteins are linked to various neurological disorders, making their understanding crucial for developing future therapeutic strategies.



Légende: Conception d'une approche expérimentale utilisant le marquage par proximité de la fente synaptique pour isoler les protéines endogènes transloquées vers la surface synaptique pendant l'activité neuronale. La biotinylation se produit sur les surfaces pré- et post-synaptiques à l'aide d'un réactif de tyramide biotinyllée non perméable (BxxP, montré en rouge).

Célestine M, Jacquier-Sarlin M, Borel E, Petit F, Lante F, Bousset L, Hérard AS, Buisson A, Dhenain M. *Transmissible long-term neuroprotective and pro-cognitive effects of 1-42 beta-amyloid with A2T icelandic mutation in an Alzheimer's disease mouse model.*

Mol Psychiatry. 2024 Jun 14. doi: 10.1038/s41380-024-02611-8. Epub ahead of print. PMID: 38871852.

Une molécule de type « pseudo-prion » protège le cerveau de la maladie d'Alzheimer chez la souris

La maladie d'Alzheimer est le résultat d'une dégénérescence cérébrale, causée par l'accumulation anormale de protéines β -amyloïdes et tau dans le cerveau. Depuis quelques années, la communauté scientifique pense que la toxicité des protéines β -amyloïdes est responsable de l'induction de protéines tau. Aujourd'hui aucune thérapie ne permet de bloquer l'évolution de la maladie de façon satisfaisante.

En Islande, des études génétiques ont révélé qu'une mutation sur un précurseur des protéines β -amyloïdes (appelée mutation islandaise) permet de protéger contre la maladie d'Alzheimer. Comment une telle protection est-elle possible ? Il est connu depuis longtemps que les protéines β -amyloïdes se comportent comme des prions. Cela signifie que l'inoculation intracérébrale de protéines β -amyloïdes pathologiques entraîne le recrutement de protéines normales du cerveau et la transformation de leur conformation en protéines pathologiques entraînant une amplification des lésions. On parle de pseudo-prions pour les protéines β -amyloïdes. Les protéines prions (ou pseudo-prions) sont caractérisées par un effet de souche. Cela signifie que différentes protéines peuvent se replier différemment lorsqu'elles sont inoculées par voie intracérébrale, engendrant divers symptômes. Nous avons émis l'hypothèse que la protéine β -amyloïde présentant la mutation islandaise pouvait se comporter comme un pseudo-prion protecteur. En partant de cette conjecture, nous avons inoculé cette protéine mutée à des souris modèles de la maladie d'Alzheimer et avons constaté que celles-ci conservaient leur mémoire les mois suivants l'injection. De plus ces souris étaient protégées de l'apparition de lésions tau positives et de pertes synaptiques. Ce qui est extrêmement étonnant c'est qu'une seule administration était suffisante pour enclencher cette protection qui agit pendant plusieurs mois. L'étude montre donc pour la première fois, chez la souris, que des protéines β -amyloïdes « pseudo-prion » peuvent protéger le cerveau des atteintes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

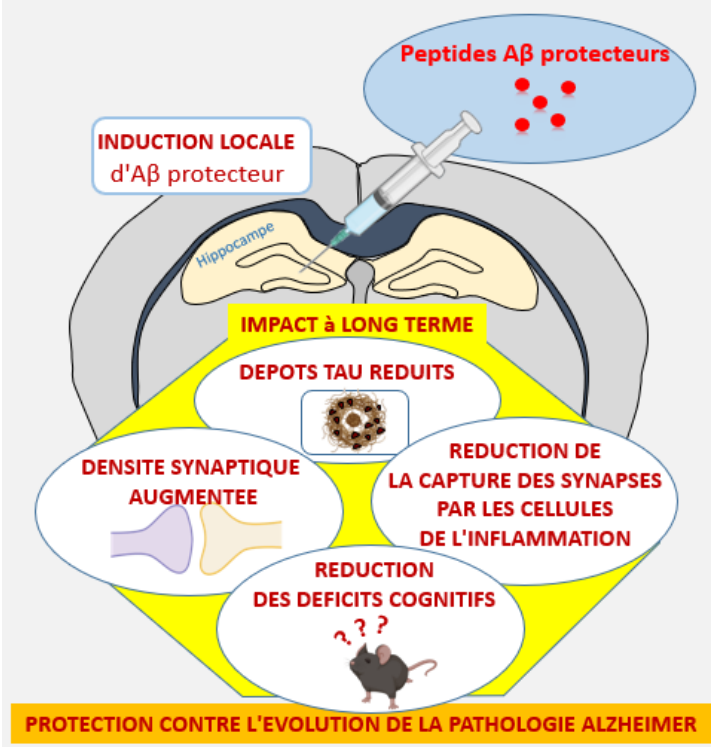
Ce résultat pourrait ainsi être le point de départ d'une nouvelle catégorie de thérapies préventives pour traiter les personnes atteintes de maladies neurodégénératives à des stades précoces et bloquer l'évolution de la pathologie, grâce à l'injection de prions protecteurs.

A "pseudo-prion" molecule protects the brain from Alzheimer's disease in mice

Alzheimer's disease is the result of brain degeneration, caused by the abnormal accumulation of β -amyloid and tau proteins in the brain. For several years, the scientific community has believed that the toxicity of β -amyloid proteins is responsible for the induction of tau proteins. Today, no therapy can satisfactorily block the progression of the disease.

In Iceland, genetic studies have revealed that a mutation in a precursor of β -amyloid proteins (called the Icelandic mutation) protects against Alzheimer's disease. How is such protection possible? It has long been known that β -amyloid proteins behave like prions. This means that intracerebral inoculation of pathological β -amyloid proteins leads to the recruitment of normal brain proteins and the transformation of their conformation into pathological proteins leading to an amplification of the lesions. We speak of pseudo-prions for β -amyloid proteins. Prion proteins (or pseudo-prions) are characterized by a strain effect. This means that different proteins can fold differently when inoculated intracerebrally, causing various symptoms. We hypothesized that the Icelandic β -amyloid mutation could behave as a protective pseudo-prion. Based on this conjecture, we inoculated this mutated protein into mouse models of Alzheimer's disease and found that they retained their memory for months following the injection. In addition, these mice were protected from the appearance of tau-positive lesions and synaptic loss. What is extremely surprising is that a single administration was sufficient to trigger this protection, which acts for several months.

The study therefore shows for the first time, in mice, that "pseudo-prion" β -amyloid proteins can protect the brain from the damage characteristic of Alzheimer's disease. This result could thus be the starting point for a new category of preventive therapies to treat people with neurodegenerative diseases at early stages and block the progression of the pathology, thanks to the injection of protective prions.



Dunot J, Moreno S, Gandin C, Pousinha PA, Amici M, Dupuis J, Anisimova M, Winschel A, Uriot M, Petshow SJ, Mensch M, Bethus I, Giudici C, Hampel H, Wefers B, Wurst W, Naumann R, Ashby MC, Laube B, Zito K, Mellor JR, Groc L, Willem M, Marie H.

APP fragment controls both ionotropic and non-ionotropic signaling of NMDA receptors.

Neuron. 2024 Aug 21;112(16):2708-2720.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2024.05.027. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38878768; PMCID: PMC11343662.

Un activateur endogène de la fonction atypique du récepteur NMDA enfin découvert.

Les récepteurs NMDA (NMDAR) jouent un rôle clé à la synapse, en régulant leur formation et leur force. Dans une étude publiée dans *Neuron*, l'équipe du Dr Marie (IPMC, Valbonne) et ses collaborateurs identifient AETA, une protéine endogène sécrétée, comme un modulateur essentiel des NMDAR. AETA possède une propriété unique : elle inhibe la fonction classique de canal ionique du récepteur tout en activant son mode atypique indépendant du flux ionique.

Les NMDAR sont essentiels aux processus cognitifs, ajustant la force des synapses en fonction de l'activité cérébrale. Leur dysfonctionnement est impliqué dans des maladies comme Alzheimer, Parkinson, Huntington, la schizophrénie, la dépression, l'AVC, l'épilepsie et les troubles du spectre autistique. Ces récepteurs sont décrits comme fonctionnant uniquement comme des canaux ioniques nécessitant la liaison du glutamate et des co-agonistes (glycine/D-sérine) pour permettre l'entrée de calcium et déclencher la plasticité neuronale. Cependant, des recherches récentes suggèrent un mode alternatif où les NMDAR peuvent fonctionner indépendamment du flux ionique.

L'étude identifie AETA comme un régulateur de cette double activité des récepteurs. Décrite pour la première fois en 2015, AETA est issue du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde- β (APP), un acteur majeur dans la maladie d'Alzheimer, et est sécrétée dans le cerveau. Des travaux précédents avaient montré qu'AETA réduisait l'activité neuronale, mais son mode d'action restait inconnu. Grâce à l'électrophysiologie et à l'imagerie fonctionnelle, les chercheurs démontrent qu'AETA inhibe l'activité du canal ionique des NMDAR en concurrençant la glycine/D-sérine tout en renforçant leur fonction alternative. Cela entraîne un affaiblissement des synapses et une réduction des épines dendritiques. Aucune autre molécule cérébrale connue ne possède cette capacité de régulation double. L'étude de modèles murins dépourvus ou surexprimant AETA confirme son rôle essentiel dans la signalisation des NMDAR, l'affaiblissement des synapses et la formation de la mémoire. L'étude montre enfin que la production d'AETA augmente avec l'activité neuronale, soulignant son importance physiologique dans le fonctionnement cérébral. Les prochaines étapes consisteront à déterminer si un dysfonctionnement d'AETA contribue aux maladies impliquant les NMDAR, ouvrant ainsi de perspectives pour des stratégies thérapeutiques innovantes.

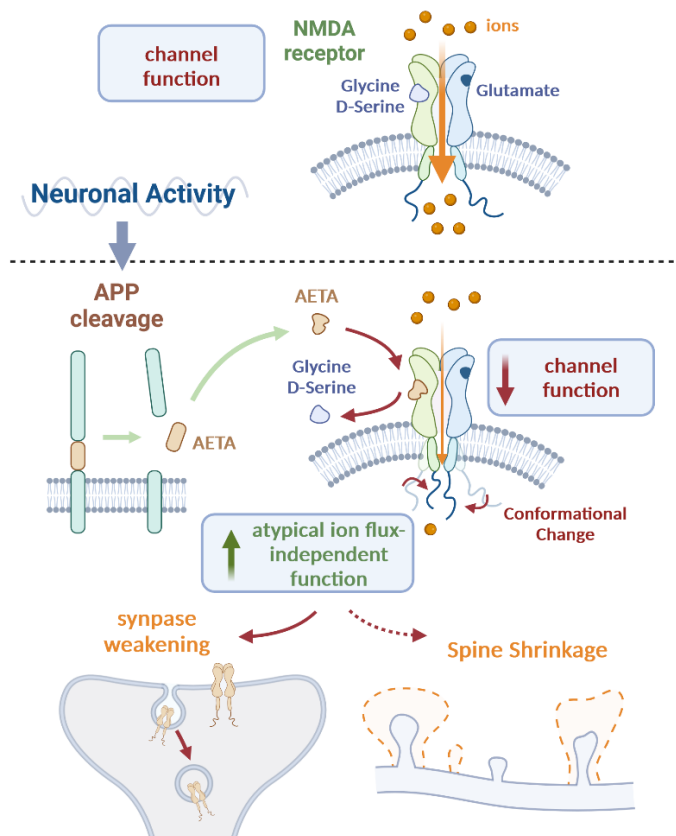
Endogenous activator of the atypical function of the NMDA receptor finally uncovered

NMDA receptors play a crucial role at synapses, regulating their formation and strength. In a study published in *Neuron*, Dr. Marie's team (IPMC, Valbonne, France) and collaborators identify AETA, an endogenous secreted protein, as a key modulator of NMDA receptors. AETA uniquely inhibits the receptor's classical ion channel function, while activating its atypical, ion flux-independent function.

NMDA receptors are essential for cognitive processes, adjusting synapse strength based on brain activity. Dysfunction in these receptors is associated with Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's diseases, schizophrenia, depression, stroke, epilepsy and autism spectrum disorders. Traditionally, NMDA receptors were believed to function only as ion channels, requiring glutamate and co-agonists (glycine/D-serine) to allow calcium influx and trigger neuronal signaling. However, recent findings suggest an alternative mode where NMDA receptors function independently of ion flux, and mediate synapse weakening, a crucial process for neural connectivity regulation.

The study identifies AETA as a molecular switch for this dual receptor activity. First described in 2015, AETA is cleaved from the amyloid- β precursor protein (APP), a key player in Alzheimer's disease, and secreted into the brain. Previous work showed that AETA reduces neuronal activity, but its mechanism of action remained unknown. Through electrophysiology and functional imaging, the researchers reveal that AETA inhibits NMDA receptor ion channel activity by competing with glycine/D-serine,

while enhancing its alternative atypical ion-flux independent function. This leads to synapse weakening and shrinkage of dendritic spines. No other known brain molecule has this dual regulatory effect. To further validate AETA's role, the researchers developed mouse models lacking or overexpressing AETA, confirming its necessity in NMDA receptor signaling, synapse weakening, and memory formation. Additionally, chemogenetic studies show that AETA production increases with neuronal activity, underscoring its physiological importance in brain function. The next steps involve investigating whether AETA dysfunction contributes to NMDA receptor-related brain diseases, potentially opening new avenues for therapeutic intervention.



Légende : Diagramme résumant le nouveau mécanisme d'activation du récepteur NMDA dépendant du peptide AETA. AETA, produit par l'activité neuronale, fait compétition avec le co-agoniste (D-serine/glycine) pour réduire l'activité du canal du récepteur et augmenter son activité atypique, indépendante du flux ionique. La liaison du peptide AETA avec le récepteur NMDA va entraîner un changement de conformation des queues intracellulaires du récepteur. Cette modulation du récepteur par AETA va entraîner un affaiblissement des synapses et une diminution des épines dendritiques, sites structurels des synapses.

D'Oliveira da Silva F, Robert C, Lardant E, Pizzano C, Bruchas MR, Guiard BP, Chauveau F, Moulédous L. *Targeting Nociceptin/Orphanin FQ receptor to rescue cognitive symptoms in a mouse neuroendocrine model of chronic stress.*

Mol Psychiatry. 2024 Mar;29(3):718-729. doi: 10.1038/s41380-023-02363-x. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38123728.

Cibler le système nociceptine pour contrer les effets du stress chronique sur la mémoire

La réponse au stress, un ensemble de réactions de sauvegarde face à une situation menaçante ou inattendue, est un mécanisme essentiel de protection de l'organisme. Cependant, lorsque le stress devient chronique, il peut entraîner des troubles psychiques comme l'anxiété et la dépression, ainsi que des troubles de mémoire mal pris en charge par les traitements actuels. Dans une étude publiée dans la revue *Molecular Psychiatry*, Flora D'Oliveira da Silva, Lionel Moulédous (Centre de Recherches sur la Cognition Animale, Centre de Biologie Intégrative, CNRS, Université de Toulouse) et leurs collaborateurs ont mis en évidence chez la souris le rôle d'un médiateur appelé nociceptine dans les effets négatifs du stress chronique sur la mémoire.

La nociceptine est un neuromodulateur appartenant à la catégorie des neuropeptides, exprimé dans de nombreuses régions du cerveau et agissant par l'intermédiaire d'un récepteur appelé récepteur NOP. L'équipe de recherche a étudié son rôle dans un modèle de stress chronique chez la souris. Les animaux ont été traités pendant plusieurs semaines à la corticostérone, l'hormone du stress, mimant ainsi l'exposition à un stress chronique. Comme attendu, les souris ont montré des difficultés à reconnaître des objets et à mémoriser leur emplacement. Le traitement par un antagoniste bloquant l'activation du récepteur NOP par la nociceptine a restauré les performances mnésiques, confirmant l'implication du neuropeptide dans les déficits de mémoire.

Dans une deuxième partie de l'étude, les chercheurs se sont intéressés à l'hippocampe, une région du cerveau impliquée dans la mémoire et particulièrement sensible aux effets du stress chronique. Ils ont constaté que les taux de nociceptine augmentaient dans l'hippocampe des souris exposées de façon chronique à la corticostérone. Ils ont ensuite utilisé une technique génétique pour bloquer l'expression du récepteur NOP, et donc l'action de la nociceptine, spécifiquement dans l'hippocampe et ont observé une amélioration des capacités de mémorisation comparable à celle produite par l'antagoniste NOP. Ainsi, les effets délétères de la nociceptine se jouent en partie dans l'hippocampe. Ces résultats identifient un acteur clé des troubles de mémoire liés au stress chronique ainsi que son site d'action principal. Ils suggèrent que le système nociceptine pourrait être ciblé pour traiter les troubles cognitifs dans les pathologies liées au stress.

Targeting the Nociceptin System to Counteract the Effects of Chronic Stress on Memory

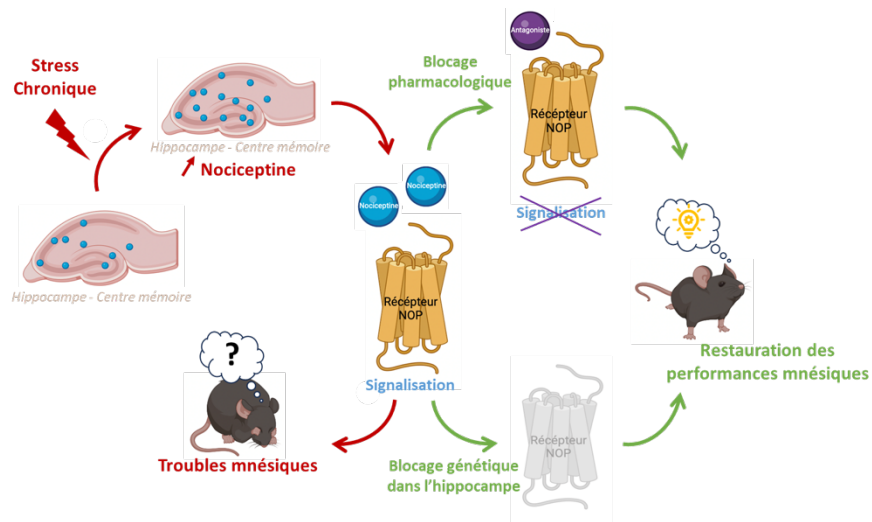
The stress response, a set of defensive reactions triggered by threatening or unexpected situations, is a crucial mechanism for protecting the body. However, when stress becomes chronic, it can lead to psychological disorders such as anxiety and depression, as well as memory impairments that are poorly managed by current treatments. In a study published in *Molecular Psychiatry*, Flora D'Oliveira da Silva, Lionel Moulédous (Research Center on Animal Cognition, Center for Integrative Biology, CNRS, University of Toulouse), and their collaborators highlighted the role of a mediator called nociceptin in the negative effects of chronic stress on memory in mice.

Nociceptin is a neuromodulator belonging to the neuropeptide family, expressed in multiple brain regions and acting through a receptor known as the NOP receptor. The research team investigated its role in a chronic stress model in mice. The animals were treated for several weeks with corticosterone, the stress hormone, mimicking prolonged exposure to chronic stress. As expected, the mice exhibited difficulties in recognizing objects and remembering their locations. Treatment with an antagonist that blocks the activation of the NOP receptor by nociceptin restored memory performance, confirming the neuropeptide's involvement in memory deficits.

In the second part of the study, the researchers focused on the hippocampus, a brain region involved in memory and particularly sensitive to the effects of chronic stress. They found that nociceptin levels increased in the hippocampus of mice chronically exposed to corticosterone. Using a genetic technique

to block the expression of the NOP receptor—and therefore the action of nociceptin—specifically in the hippocampus, they observed a memory improvement comparable to that produced by the NOP antagonist. This suggests that the detrimental effects of nociceptin are, at least in part, mediated in the hippocampus.

These findings identify a key player in chronic stress-related memory disorders and its main site of action. They suggest that the nociceptin system could be targeted to treat cognitive impairments in stress-related pathologies.



Légende : L'augmentation de l'expression de la nociceptine dans l'hippocampe induite par le stress chronique provoque des troubles mnésiques. Le blocage de son récepteur restaure les capacités de mémoire.

Frison-Roche C, Demier CM, Cottin S, Lainé J, Arandel L, Halliez M, Lemaitre M, Lornage X, Strohlic L, Swanson MS, Martinat C, Messéant J, Furling D, Rau F.
MBNL deficiency in motor neurons disrupts neuromuscular junction maintenance and gait coordination. Brain. 2024 Oct 26:awae336.

Le rôle essentiel des protéines MBNL dans la communication entre les nerfs et les muscles : Implications pour la dystrophie myotonique de type 1

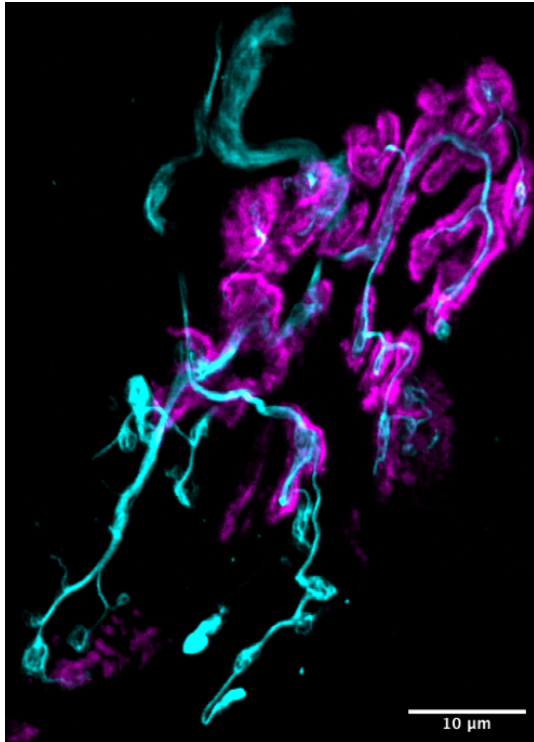
La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie génétique rare et complexe. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire progressive, des difficultés à relâcher les muscles après contraction, des troubles cardiaques, respiratoires et cognitifs. Cette pathologie résulte de la répétition excessive d'une courte séquence d'ADN (répétitions CTG), ce qui provoque diverses dysfonctions cellulaires. Parmi celles-ci, une perte de fonction des protéines Muscleblind-like (MBNL) joue un rôle clé dans le développement de la maladie. Les protéines MBNL régulent la maturation de l'acide ribonucléique (ARN), une molécule essentielle à la production des protéines qui assurent toutes les fonctions vitales du corps. L'ARN subit plusieurs étapes de maturation, dont l'épissage alternatif, un processus qui sélectionne les bonnes séquences pour produire des protéines fonctionnelles. La perte de fonction des MBNL perturbe cette maturation, entraînant des dysfonctionnements cellulaires responsables des symptômes de la DM1. Afin d'étudier l'importance de ces protéines dans les neurones moteurs, nous avons développé un modèle murin dans lequel les gènes *Mbnl* sont spécifiquement invalidés dans ces cellules. Ces souris présentent des troubles progressifs de la coordination de la marche et des anomalies morphologiques des jonctions neuromusculaires, essentielles à la transmission des signaux entre les nerfs et les muscles. Nos analyses moléculaires ont révélé des anomalies d'épissage alternatif de différents ARN impliqués dans la communication entre neurones et muscles en l'absence des protéines MBNL. Ces résultats montrent que l'activité des protéines MBNL dans les neurones moteurs est cruciale pour maintenir la connexion nerf-muscle et assurer la coordination des mouvements, mettant ainsi en lumière l'importance des protéines MBNL pour le bon fonctionnement du système neuromusculaire. Nos travaux attirent l'attention sur la contribution du système nerveux périphérique dans la physiopathologie de la DM1 et ouvrent des perspectives prometteuses pour mieux comprendre les maladies liées à des dysfonctionnements de la régulation de l'ARN, tout en offrant de nouvelles pistes pour le développement de thérapies ciblées.

The Essential Role of MBNL Proteins in Nerve-Muscle Communication: Implications for Myotonic Dystrophy Type 1

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a rare and complex genetic disorder. Patients develop progressive muscle weakness, difficulties in relaxing muscles after contraction, as well as cardiac, respiratory, and cognitive disorders. This pathology results from the excessive repetition of a short DNA sequence (CTG repeats), which leads to various cellular dysfunctions. Among these, a loss of function of Muscleblind-like (MBNL) proteins plays a key role in the development of the disease. MBNL proteins regulate the maturation of ribonucleic acid (RNA), a molecule essential for protein production, which account for all vital functions. RNA undergoes several maturation steps, including alternative splicing, a process that selects the correct sequences to produce functional proteins. The loss of MBNL function disrupts this maturation, leading to cellular dysfunctions responsible for the symptoms of DM1.

To study the importance of these proteins in motor neurons, we developed a mouse model in which the *Mbnl* genes are specifically deleted in these cells. These mice exhibit progressive gait coordination deficits and morphological abnormalities in the neuromuscular junctions, which are essential for signal transmission between nerves and muscles. Molecular analyses revealed alternative splicing abnormalities in various RNAs involved in neuron-muscle communication in the absence of MBNL proteins. Our results demonstrate that MBNL activity in motor neurons is crucial for maintaining the nerve-muscle connection and ensuring movement coordination, highlighting the importance of MBNL proteins for the proper functioning of the neuromuscular system. Our work gathers attention to the contribution of the peripheral nervous system to DM1 pathophysiology and opens promising avenues

for better understanding diseases related to RNA regulation dysfunctions, while offering new potential approaches for the development of targeted therapies.



Légende : Image de microscopie confocale représentant une jonction neuromusculaire chez les souris déficientes pour les protéines MBNL.

Rolando F, Kononowicz TW, Duhamel JR, Doyère V, Wirth S.
Distinct neural adaptations to time demand in the striatum and the hippocampus.
Curr Biol. 2024 Jan 8;34(1):156-170.e7. doi: 10.1016/j.cub.2023.11.066.

Deux horloges cérébrales pour s'adapter aux exigences du temps

Nous gérons le temps différemment en fonction de la pression temporelle : indifférents à son passage lorsque nous préparons un événement distant mais tout à coup très attentifs au temps qui passe à l'approche de l'événement. Comment le cerveau suit-il le temps en s'adaptant à des exigences temporelles variables ? Le striatum et l'hippocampe sont connus pour jouer un rôle dans la perception du temps chez l'humain et l'animal, mais les mécanismes neuronaux sous-jacents restent mal compris. Nous avons étudié cette question en enregistrant l'activité neuronale dans ces régions pendant que des macaques catégorisaient trois intervalles imbriqués, couvrant les échelles inférieures (0,25, 0,5 seconde) et supérieure à la seconde (1, 2, 4 ou 8 secondes). De nombreux neurones dans ces régions présentaient une activité modulée par le temps. Notamment, ces cellules codant le temps contenaient plus d'informations pour les intervalles nécessitant une estimation explicite que pour les autres. Le striatum, en particulier le noyau caudé, sous tendait la prédiction temporelle la plus précise sur toutes les échelles de temps. Son activité évoluait de manière non linéaire en fonction de la durée, passant d'une précision de l'ordre de la milliseconde à une résolution plus grossière de plusieurs secondes en fonction de la demande. Cette adaptation neuronale était parallèle aux performances comportementales des singes, qui suivaient le temps avec précision jusqu'à 2 secondes mais adoptaient une stratégie de catégorisation approximative pour des durées plus longues. En revanche, l'hippocampe ne distingue que le début et la fin des intervalles, quelle que soit leur durée. Nous proposons que l'hippocampe fournisse un signal général marquant le début d'un événement, tandis que le striatum ajuste dynamiquement ses ressources neuronales pour suivre le temps à l'intérieur d'un intervalle, en adaptant sa précision aux exigences temporelles en cours.

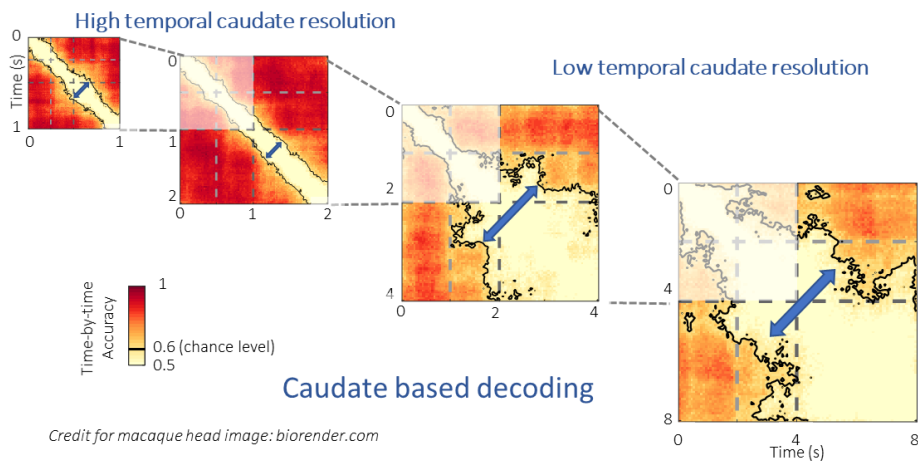
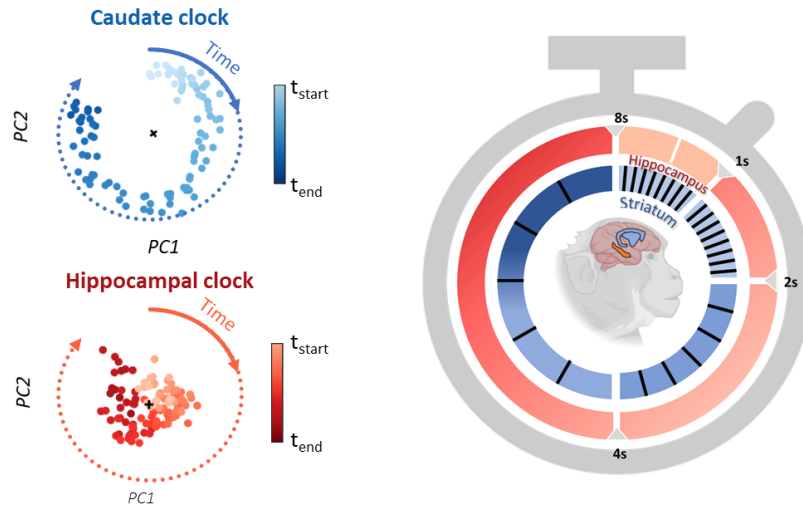
Ensemble, ces deux régions cérébrales forment deux mécanismes temporels complémentaires : l'hippocampe enregistre le début ou la fin des événements, tandis que le striatum suit l'évolution du temps avec une précision modulable selon les besoins.

Two Brain Clocks Adapt to Time Demand

We manage time differently depending on pressure—unaware of its passage when preparing for a distant event but highly attentive as the event approaches. How does the brain track time under varying timing demands? The striatum and hippocampus are known to play a role in timing in both humans and animals, but the underlying neural mechanisms remain unclear.

We investigated this by recording neural activity in these regions while macaques categorized three nested intervals spanning sub-second (0.25, 0.5 seconds) and supra-second (1, 2, 4, or 8 seconds) ranges. Many neurons in both regions exhibited time-dependent activity. Notably, time-modulated cells carried more information for intervals with explicit timing demands than for those without. The striatum, particularly the caudate, supported the most precise temporal predictions across all time ranges. Its temporal readout adjusted non-linearly to duration, shifting from millisecond precision to a coarser multi-second resolution depending on demand. This aligns with the monkeys' behavioral responses, which tracked time precisely up to 2 seconds but relied on categorical estimation for longer durations.

By contrast, the hippocampus distinguished only the beginning and end of intervals, regardless of duration. We propose that the hippocampus provides an overall event onset signal, while the striatum dynamically allocates neural resources to track time within an interval, adjusting its resolution as needed. Together, these regions form two complementary timing mechanisms: the hippocampus logs event start and end times, while the striatum flexibly tracks time from fine to coarse precision based on demand.



Légende : Les composantes principales de l'activité neurone de la population du noyau caudé (en bleu, en haut à gauche) suivent une trajectoire circulaire très précise qui permet de distinguer finement le passage du temps du début à la fin de l'intervalle, alors que les composantes principales basées sur l'activité de l'hippocampe (en rouge, au milieu) permettent seulement une distinction du début et de la fin de l'intervalle. L'image de droite illustre la résolution différentielle des horloges hippocampique et caudale. Les panneaux du bas représentent le décodage temporel basé sur l'activité du noyau caudé en fonction des 4 intervalles. D'un panneau à l'autre, l'intervalle identique est indiqué en pointillé. La résolution est très fine pour les intervalles de 1 à 2 secondes (200ms de résolution, bande blanche en diagonale dont la largeur est indiquée par la flèche), mais la résolution diminue au fur et à mesure que l'intervalle augmente (de 2 à 4 seconds pour des intervalles de 8 secondes).

Casanova JC, Pouget C, Treiber N, Agarwal I, Brimble MA, Vetere G.
Threat-dependent scaling of prelimbic dynamics to enhance fear representation.
Neuron 112, 1-11 July 17, 2024.

Comment le cerveau s'adapte à la peur : nouvelles découvertes sur le cortex prélimbique

Reconnaître rapidement un danger est essentiel à la survie. Face à une menace, les animaux ont souvent un réflexe de défense : ils se figent (freezing). Mais ce comportement peut aussi se produire lorsqu'un animal évalue un risque, même sans ressentir de peur. Les scientifiques étudient depuis longtemps le rôle du cerveau dans la peur, mais on sait peu de choses sur la façon dont il différencie ces situations.

Nos recherches se concentrent sur une région spécifique du cerveau, le cortex prélimbique (PL), impliqué dans la peur et la prise de décision. Grâce à des techniques d'imagerie cérébrale avancées, nous avons observé l'activité du PL chez des souris confrontées à différents niveaux de risque. Nous avons découvert que, même si les cellules individuelles réagissaient différemment, le réseau PL dans son ensemble détectait systématiquement quand l'animal se figeait.

Lorsque les souris étaient soudainement exposées à une menace (comme un choc électrique), l'activité du PL changeait radicalement. Cette transformation créait une empreinte neuronale de la peur, essentielle pour mémoriser le danger. En désactivant temporairement certaines cellules cérébrales, nous avons montré que seules celles activées après le choc étaient cruciales pour se souvenir de l'événement.

Nous avons également étudié d'autres régions du cerveau impliquées dans la mémoire, mais aucune ne montrait les mêmes changements. Cela souligne le rôle unique du PL dans la détection et l'adaptation aux menaces. Ces découvertes révèlent que le cerveau ne se contente pas de réagir à la peur : il se reconfigure activement pour faire la différence entre l'évaluation du risque et le véritable danger—une avancée clé dans la compréhension de la peur et de la mémoire.

How the Brain Adapts to Fear: New Insights from the Prelimbic Cortex

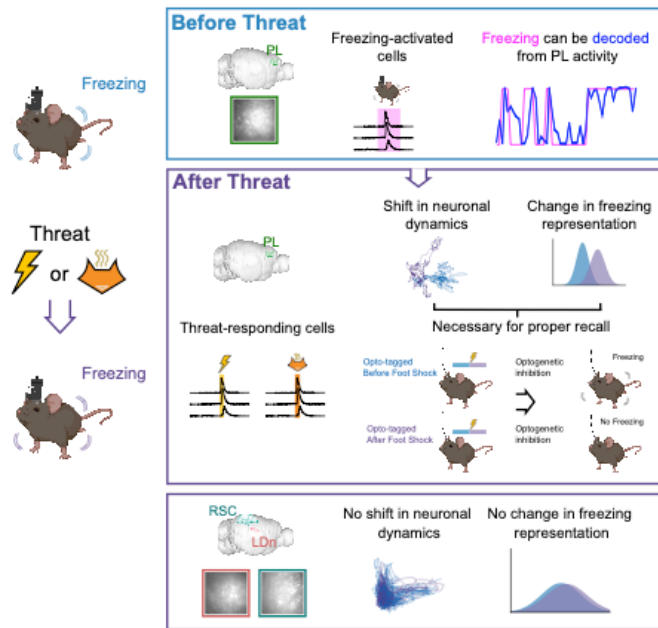
Being able to quickly recognize danger is essential for survival. When faced with a threat, animals often freeze—a natural defense mechanism. However, freezing can also happen when an animal is just assessing risk, even if it is not experiencing fear. Scientists have long studied the brain's role in fear, but how it distinguishes between these different situations remains unclear.

Our research focuses on a specific brain area, the prefrontal cortex (PFC), which plays a key role in fear and decision-making. Using advanced brain imaging and optogenetic tools, we studied PFC activity in mice exposed to different risk levels. We found that while individual brain cells responded differently depending on the situation, the overall PFC network consistently recognized when an animal was freezing.

Interestingly, when a sudden threat appeared—such as an electric shock—the PFC's activity pattern shifted dramatically. This change created a unique fear signature in the brain, which was necessary for remembering the danger later. By temporarily disabling specific brain cells, we showed that only those activated after the shock were critical for recalling the fearful event.

We also tested other brain regions involved in memory but found that they did not show the same changes, highlighting the PFC's unique ability to detect and adapt to threats. These findings suggest that the brain doesn't just react to fear but actively reconfigures itself to distinguish between risk assessment and true danger—an important insight into how fear and memory work.

How is freezing behavior represented in the mouse Prelimbic Cortex?



Mondragón-González L, Schreiweis C, Burguière E.

Closed-loop recruitment of striatal interneurons prevents compulsive-like grooming behaviors.

Nature Neuroscience, le 1^{er} mai 2024. DOI : <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01633-3>

Prédire l'arrivée d'une compulsion en temps réel pour éviter son apparition

Les comportements compulsifs sont au cœur de nombreuses pathologies dans lesquelles les patients perdent le contrôle sur certaines actions. Il a été montré que des dysfonctionnements dans des circuits cérébraux spécifiques, notamment le cortex orbitofrontal et le striatum, sont systématiquement retrouvés lors de comportements répétitifs pathologiques. Ces régions jouent un rôle clé dans la sélection et la régulation de comportements, mais les mécanismes neuronaux précis restent encore méconnus.

Dans cette étude, les auteurs ont analysé le modèle de souris mutante SAPAP3-KO, présentant des comportements compulsifs de toilettage. En activant grâce à l'optogénétique des cellules spécifiques du striatum, les interneurons inhibiteurs parvalbumine, ils ont réussi à réduire significativement la fréquence de ces comportements de toilettage jusqu'à des niveaux comparables à ceux observés chez des souris témoins. Pour savoir quand stimuler ces interneurons, ils se sont appuyés sur l'intelligence artificielle afin de prédire l'apparition des compulsions. Dans un premier temps, ils ont montré que l'activité neuronale du cortex orbitofrontal pouvait servir de biomarqueur car elle était modifiée avant l'arrivée d'une compulsion. Dans un second temps, ils ont développé un algorithme qui permet de détecter ce biomarqueur en temps réel, pour stimuler les interneurons du striatum au moment précis où le comportement compulsif était sur le point de s'exprimer, et ainsi empêcher son apparition.

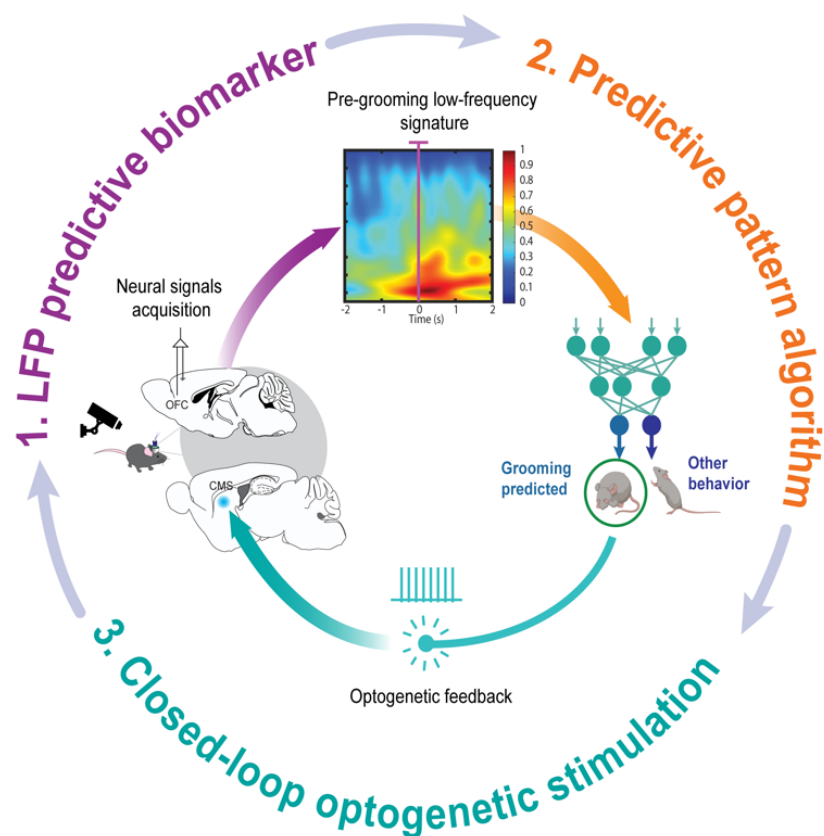
Ces résultats suggèrent que les interneurons du striatum pourraient constituer une cible thérapeutique prometteuse, pour traiter les comportements compulsifs. Par ailleurs, la stratégie de stimulation en boucle fermée développée ici ouvre des perspectives intéressantes pour des thérapies personnalisées visant à prévenir et moduler les comportements pathologiques en temps réel.

Real-time prediction to prevent the onset of compulsions

Compulsive behaviors are at the core of numerous disorders in which patients lose control over certain actions. It has been shown that dysfunctions in specific brain circuits, particularly the orbitofrontal cortex and the striatum, are systematically associated with pathological repetitive behaviors. These regions play a key role in selecting and regulating behaviors, yet the precise neuronal mechanisms involved remain poorly understood.

In this study, the authors analyzed a mutant mouse model (the SAPAP3-KO) exhibiting compulsive grooming behaviors. Using optogenetics, they selectively activated specific striatal cells—parvalbumin-expressing inhibitory interneurons—to successfully reduce the frequency of these grooming behaviors. To determine when to stimulate these interneurons, they leveraged artificial intelligence to predict the onset of compulsions. First, they demonstrated that neuronal activity in the orbitofrontal cortex could serve as a biomarker, as it showed a change in its dynamics before compulsion onset. Next, they developed an algorithm capable of detecting this biomarker in real-time. This enabled the precise stimulation of striatal interneurons just as the compulsive behavior was about to emerge, effectively preventing its occurrence.

These findings suggest that striatal interneurons could represent a promising therapeutic target for treating compulsive behaviors. Furthermore, the closed-loop stimulation strategy developed in this study opens exciting perspectives for personalized therapies aimed at preventing and modulating pathological behaviors in real-time.



Légende : Approche en boucle fermée pour la prévention du toilettage compulsif chez le modèle de souris SAPAP3-KO. 1. L'activité neuronale (notamment les champs de potentiels locaux) enregistrée dans le cortex orbitofrontal est utilisée comme biomarqueur prédictif des compulsions. 2. Un réseau de neurones artificiels est entraîné pour reconnaître en temps réel la signature neuronale prédictive de la compulsion. 3. Dès que la compulsion est détectée, une brève stimulation optogénétique des interneurons du striatum permet de stopper l'apparition de la compulsion.

Reynolds LM, Gulmez A, Fayad SL, Rigoni D, Costa Campos R, Nguyen C, Topilko T, Rajot D, Franco C, Fernandez SP, Marti F, Heck N, Mourot A, Renier N, Barik J, Faure P.

Transient exposure to nicotine in early adolescence freezes dopamine circuits in an immature state in male mice.

(2024) *Nature Communications* 15:9017 doi: 10.1038/s41467-024-53327

Nicotine et adolescence : un déséquilibre cérébral qui prédispose à la dépendance

L'exposition à la nicotine à l'adolescence est depuis longtemps reconnue comme un facteur de risque majeur pour le développement d'une dépendance à cette drogue à l'âge adulte. Dans une étude récente, des chercheurs du CNRS, de l'ESPCI, de l'ICM, de l'Université Côte d'Azur et de Sorbonne Université apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes précis par lesquels la nicotine perturbe le développement du cerveau et favorise ce risque de dépendance.

Les chercheurs ont d'abord constaté que les souris adolescentes présentaient une sensibilité exacerbée aux effets gratifiants de la nicotine, tant sur le plan physiologique que comportemental. Ils ont ensuite mis en évidence que des souris exposées à la nicotine dès le début de leur adolescence manifestaient, une fois adultes, des comportements et des réponses physiologiques comparables à ceux observés chez les souris adolescentes. En d'autres termes, l'exposition à la nicotine durant l'adolescence semblait figer ces animaux dans un état de vulnérabilité prolongé, caractérisé par une sensibilité accrue aux effets gratifiants de la nicotine et une atténuation des réponses aux effets anxiogènes de la substance.

Cette altération durable s'explique par une perturbation des circuits dopaminergiques, essentiels à la gestion des récompenses et des émotions. Plus précisément, la nicotine affecte différemment deux populations de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale : les neurones projetant vers le noyau accumbens, une région impliquée dans le renforcement et la motivation, sont activés lors d'une injection de nicotine. Leur réponse était particulièrement modifiée chez les souris adolescentes, comparées aux adultes, mais aussi chez les adultes ayant été exposés à la nicotine durant l'adolescence. À l'inverse, les neurones projetant vers l'amygdale, une région impliquée dans la régulation des émotions et de la peur, sont inhibés par la nicotine, générant l'effet anxiogène de la substance. Cette voie ne présentait cependant pas de modifications spécifiques à l'adolescence ni après une exposition précoce à la nicotine.

Ces résultats suggèrent que l'exposition à la nicotine au cours de cette période de développement critique déséquilibre durablement les circuits dopaminergiques, maintenant les individus dans un état cérébral immature, plus susceptibles de développer une dépendance. En rétablissant l'équilibre de cette activité neuronale dopaminergique, les chercheurs ont pu rétablir un comportement normal chez les souris adultes qui avaient été exposées à la nicotine durant leur adolescence, démontrant ainsi que des interventions ciblées visant à restaurer l'activité du circuit de la récompense peuvent réduire une vulnérabilité acquise à la drogue.

Nicotine and adolescence: imbalanced dopamine circuits underlie addiction risk

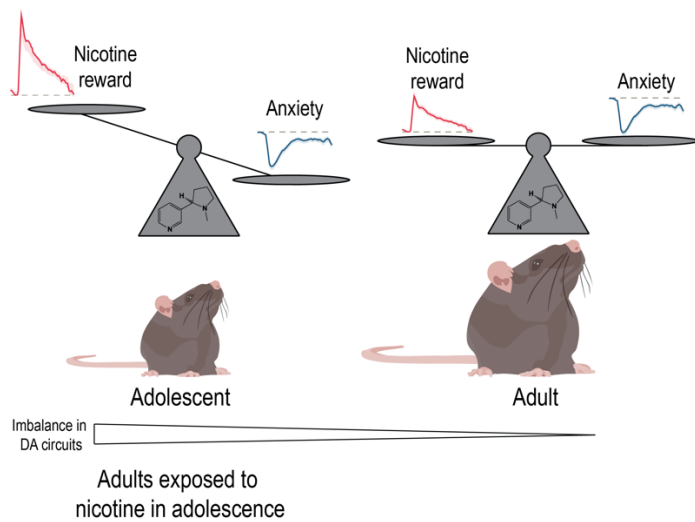
Nicotine use in adolescence has long been associated with an increased risk of nicotine dependence later in life. The precise mechanisms by which nicotine disrupts adolescent brain development and promotes nicotine addiction are, however, still poorly understood. In a recent study, researchers from CNRS, ESPCI, ICM, Université Côte d'Azur and Sorbonne University shed new light on this question.

Researchers first found that adolescent mice had increased sensitivity to the rewarding effects of nicotine and decreased sensitivity to the anxiogenic effects of nicotine, both physiologically and behaviorally, when compared to adult animals. Adult mice that were previously exposed to nicotine as adolescents displayed similar behaviours and physiological responses to those observed in naive adolescent mice. Together, these results suggest that nicotine exposure during adolescence "freezes" these animals in a prolonged state of vulnerability to the drug.

This phenomenon is more specifically linked to a disruption in the balance between dopaminergic circuits, which play a key role in mediating the rewarding and anxiogenic properties of nicotine. Nicotine produces projection-specific effects on two groups of dopamine neurons: those projecting to

the nucleus accumbens (NAc) are activated by nicotine and produce its reinforcing effect, while those that project to the amygdala are inhibited and produce the anxiogenic effect of the drug. NAc-projecting dopamine neurons showed an exaggerated response to nicotine in both adolescent mice and in adults that were exposed to nicotine as adolescents, while amygdala-projecting dopamine neurons showed no comparable disturbance. These results suggest that exposure to nicotine during this critical period of development leads to a permanent imbalance in dopaminergic circuits, keeping individuals in an immature state, which may make them more likely to develop nicotine dependence in adulthood.

By restoring the balance of this dopaminergic neuronal activity, the researchers were able to restore normal behavior in adult mice that had been exposed to nicotine during adolescence, demonstrating that targeted interventions aimed at restoring reward circuit activity can reduce acquired vulnerability to the drug.



Légende : L'exposition à la nicotine pendant l'adolescence maintient à l'âge adulte un déséquilibre de la réponse dopaminergique à la nicotine similaires à celui observé chez les souris adolescentes. Ce déséquilibre physiologique favorise les effets récompensant de la drogue, créant ainsi un état vulnérable au développement d'une dépendance.

Terral G, Harrell E, Lepousez G, Wards Y, Huang D, Dolique T, Casali G, Nissant A, Lledo PM, Ferreira G, Marsicano G, Roux L.

Endogenous cannabinoids in the piriform cortex tune olfactory perception.

Nat Commun. 2024 Feb 9;15(1):1230. 10.1038/s41467-024-45161-x.

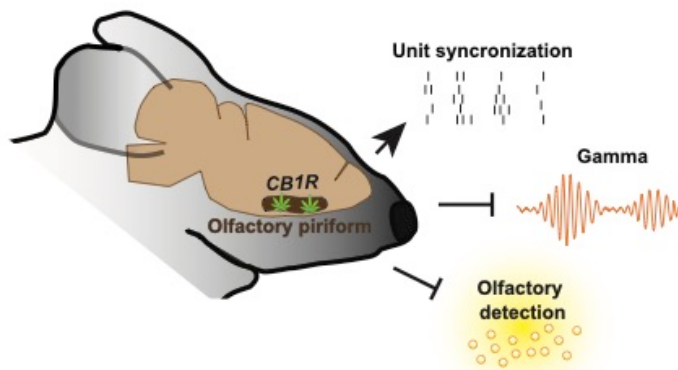
Les cannabinoïdes du cortex piriforme atténuent les performances olfactives

Les altérations de la perception sensorielle font partie des effets bien établis de la consommation de cannabis, mais les mécanismes reliant la signalisation endocannabinoïde à la fonction des circuits neuronaux sensoriels *in vivo* sont largement méconnus. Dans de nombreux cortex sensoriels, l'alternance entre les états synchronisés et désynchronisés du réseau influence la détection des stimuli externes, les états désynchronisés étant généralement associés à un meilleur rapport signal/bruit lors des réponses évoquées et à une perception accrue. Puisqu'il a été démontré que l'activation des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1Rs) contrôle la synchronisation des réseaux dans l'hippocampe, il est probable que ces récepteurs jouent un rôle dans la perception en modulant la dynamique des réseaux sensoriels. Cette hypothèse a été abordée dans cette étude sous l'angle de l'olfaction. Ce travail a notamment eu pour but de déterminer l'impact du système endocannabinoïde sur la dynamique des réseaux du cortex olfactif piriforme antérieur (PIR), où les CB1Rs ont été démontrés comme étant exprimés. En utilisant des manipulations pharmacologiques couplées à des enregistrements en multi-électrodes ainsi que de la photométrie de fibre dans le PIR de souris libres de leurs mouvements, Terral et ses collègues ont montré que les CB1Rs jouent un rôle important dans la régulation de la coordination neuronale du PIR et dans la perception olfactive. En effet, un blocage systémique des CB1Rs réduit la fréquence d'apparition des événements de populations synchronisées qui caractérisent le PIR et inversement augmentent la puissance des oscillations de type gamma tout comme l'entraînement des neurones par ce rythme. Un blocage *local* des CB1Rs, spécifiquement dans le PIR, augmente aussi la puissance des oscillations gamma tout en diminuant les événements de population mesurés cette fois *via* l'activité neuronale calcique. Au niveau comportemental, les auteurs ont montré qu'un blocage des CB1Rs sélectivement dans le PIR améliore la capacité des souris à détecter des odeurs à de faibles concentrations. Cette étude met ainsi en évidence un rôle des endocannabinoïdes en conditions physiologiques, conditions dans lesquelles ils atténuent les performances de détection olfactive, potentiellement *via* la suppression des oscillations gamma du PIR couplée à une augmentation des événements transitoires synchronisés du réseau.

Endogenous cannabinoids in the piriform cortex tune olfactory perception.

Alterations in sensory perception are among the well-established effects of cannabis consumption but mechanisms linking endocannabinoid signaling to sensory circuits' function *in vivo* are largely unknown. In many sensory cortices, alternations between synchronized and desynchronized network states are known to influence the ability to detect external stimuli with desynchronized network states typically associated with high signal-to-noise ratio stimulus-evoked responses and heightened perception. Since activation of the cannabinoid-type-1-receptors (CB1Rs) has been shown to control network synchronization in the hippocampus, these receptors could play a role in perception through an influence on sensory networks. This hypothesis was addressed in this study through the scope of olfaction. Specifically, this work aimed at determining the impact of the endocannabinoid system on network dynamics of the anterior piriform olfactory cortex (aPC) where CB1Rs have been shown to be expressed, and assess the consequences on olfactory perception. Using pharmacological manipulations coupled with multi-electrode recordings as well as fiber photometry in the aPC of freely moving mice, Terral and colleagues found that CB1Rs play an important role in regulating aPC neuronal coordination and olfactory perception. Indeed, systemic CB1R blockade reduced the occurrence of synchronized population events and decreased co-firing among piriform units, particularly during these events. This effect was inversely correlated with an intensification of gamma oscillations and gamma phase-coupling of PIR units. Similarly to the systemic approach, local CB1R blockade specifically in the aPC enhanced gamma oscillation power while decreasing population calcium transients. At the behavioral level, a blockade of CB1Rs selectively in aPC improved the ability of mice to detect odorants

at low concentrations. Overall, this study highlights a role for endocannabinoids in physiological conditions whereby they dampen olfactory perception presumably by suppressing gamma oscillations in the aPC and promoting transient synchronized network events.



Légende : L'activation endogène des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1R) dans le cortex piriforme favorise l'apparition d'événements transitoires synchronisés tout en atténuant les oscillations gamma. Ces modifications du réseau pourraient ainsi induire une diminution de la sensibilité de détection des odeurs.

Leon S, Simon V, Lee TH, Steuernagel L, Clark S, Biglari N, Lesté-Lasserre T, Dupuy N, Cannich A, Bellocchio L, Zizzari P, Allard C, Gonzales D, Le Feuvre Y, Lhuillier E, Brochard A, Nicolas JC, Teillon J, Nikolski M, Marsicano G, Fioramonti X, Brüning JC, Cota D, Quarta C.

Single cell tracing of Pomc neurons reveals recruitment of 'Ghost' subtypes with atypical identity in a mouse model of obesity.

Nat Commun. 2024 Apr 24;15(1):3443. doi: 10.1038/s41467-024-47877-2.

Obésité : À la recherche des neurones « fantômes » et de leurs fonctions cachées

Dans le cerveau, l'hypothalamus est une petite région clé qui régule de nombreuses fonctions physiologiques essentielles, comme la faim et le stockage de l'énergie dans le tissu adipeux. Dans cet article, l'équipe dirigée par le Dr Carmelo Quarta au sein du Neurocentre Magendie de Bordeaux a identifié des neurones « fantômes », capables de devenir indétectables et de modifier leur identité afin de s'adapter aux variations environnementales, notamment nutritionnelles.

En utilisant des techniques de traçage de l'identité des neurones et de profilage unicellulaire des neurones hypothalamiques exprimant le marqueur pré-opiomélanocortine (Pomc) chez des souris adultes, l'équipe a identifié des neurones caractérisés par une expression minimale à la fois du marqueur d'identité clé Pomc et de plusieurs autres marqueurs couramment utilisés pour définir cette population neuronale.

Contrairement aux neurones classiques Pomc, ces neurones « fantômes » possèdent des propriétés moléculaires uniques qui les rendent indétectables (ou invisibles) par les techniques neuroanatomiques standard et les souris rapportrices basées sur les promoteurs utilisés dans la recherche sur les cellules Pomc.

Ces neurones atypiques présentent également des propriétés fonctionnelles différentes. Notamment, les neurones « fantômes » hypothalamiques augmentent chez les souris obèses induites par un régime alimentaire, sans implication de neurogenèse ni de mort cellulaire, suggérant une adaptabilité potentielle des identités neuronales en réponse à l'obésité.

Cette étude met donc en évidence comment les changements dans le maintien de l'identité neuronale pourraient être étroitement liés à des fonctions hypothalamiques inadaptées dans l'obésité.

Elle suggère également le potentiel d'identifier des cibles moléculaires modifiant l'identité neuronale comme traitement potentiel pour l'obésité et les troubles métaboliques. Cependant, le rôle spécifique joué par les cellules « fantômes » dans la pathogénie de l'obésité reste encore inconnu et est en cours d'étude plus approfondie par l'équipe.

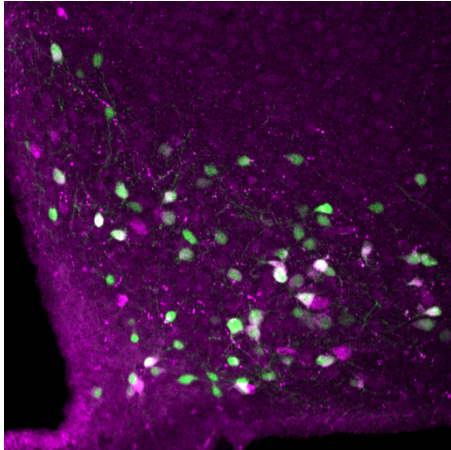
In the brain, the hypothalamus is a small but crucial region that regulates many essential physiological functions, such as hunger and energy storage in adipose tissue. In this article, the team led by Dr. Carmelo Quarta at the Neurocentre Magendie in Bordeaux identified "ghost" neurons, which are capable of becoming undetectable and modifying their identity to adapt to environmental variations, particularly nutritional ones.

Using state-of-the-art lineage tracing and single-cell profiling of hypothalamic neurons expressing the pre-opiomelanocortin (Pomc) marker in adult mice, the team identified neurons characterized by minimal expression of both the key identity marker Pomc and several other markers commonly used to define this neuronal population. Unlike classical Pomc neurons, these "ghost" neurons have unique molecular properties that make them undetectable (or invisible) by standard neuroanatomical techniques and promoter-based reporter mice used in Pomc neuron research. These atypical neurons also exhibit different functional properties. Notably, "ghost" neurons increase in diet-induced obese mice, without involvement of neurogenesis or cell death, suggesting a potential adaptability of neuronal identities in response to obesity.

This study therefore highlights how changes in the maintenance of adult neuronal identity may be closely linked to maladaptive hypothalamic functions in obesity.

It also suggests the potential to identify molecular targets that modulate neuronal identity as a potential treatment for obesity and metabolic disorders. However, the specific role played by "ghost"

cells in the pathogenesis of obesity remains unknown and is currently under more in-depth investigation by the team.



Légende : In the attached image, lineage tracing of adult Pomc neurons in mice (purple), combined with detection of Pomc protein-expressing cells (green), reveals both classic Pomc neurons co-positive for both markers, as well as 'ghost' neurons. The latter express the Pomc lineage reporter but not the Pomc protein, and thus appear purple.

Tarhini S, Crespo-Quiles C, Buhler E, Pineau L, Pallesi-Pocachard E, Villain S, Saha S, Silvagnoli L, Stamminger T, Luche H, Cardoso C, Pais de Barros JP, Burnashev N, Szepetowski P, Bauer S. *Cytomegalovirus infection of the fetal brain: intake of aspirin during pregnancy blunts neurodevelopmental pathogenesis in the offspring.* J Neuroinflammation. 2024 Nov 15;21(1):298. doi: 10.1186/s12974-024-03276-4.

Réduire la neuroinflammation pour prévenir l'impact neurodéveloppemental des infections congénitales par le cytomégalovirus ?

Les infections congénitales à cytomégalovirus (CMV) sont une cause majeure de troubles du développement. Bien que la plupart des cas ne présentent aucun symptôme, 15-20% développent des problèmes neurologiques graves, notamment des malformations cérébrales, une perte auditive, des problèmes de vision, une paralysie cérébrale, des crises d'épilepsie et une déficience intellectuelle. L'infection congénitale à CMV pourrait également augmenter le risque d'autisme et de schizophrénie. Malgré l'impact significatif sur la santé publique, il n'existe actuellement aucun bon moyen de prévenir ou de guérir les effets du CMV congénital.

La réponse du système immunitaire cérébral à l'infection par le CMV dans le cerveau en développement semble jouer un rôle important. Dans la présente étude menée sous la supervision des Drs Bauer et Szepetowski, les chercheurs ont utilisé un modèle d'infection congénitale chez le rat pour tester si des médicaments qui modulent le système immunitaire et qui affectent notamment certaines cellules immunitaires cérébrales appelées microglies, pourraient améliorer les résultats. L'un des médicaments testés était l'aspirine (acide acétylsalicylique), connue pour inhiber deux enzymes clés (Cox-1 et Cox-2) impliquées dans la production de substances chimiques inflammatoires appelées prostaglandines.

Les chercheurs ont constaté que l'administration maternelle d'aspirine pendant la grossesse :

- 1/ a réduit la proportion de microglie Cox-1-positif dans les cerveaux fœtaux infectés par le CMV ;
- 2/ a amélioré les problèmes neurologiques observés chez la progéniture infectée par le CMV ;
- 3/ a empêché l'activité cérébrale anormale observée dans les échantillons de tissus cérébraux de la progéniture infectée par le CMV.

En revanche, les animaux génétiquement dépourvus de l'enzyme Cox-1 n'ont pas montré la même amélioration des problèmes neurologiques après l'infection par le CMV, bien qu'ils aient également présenté une amélioration spectaculaire de l'activité cérébrale dans les échantillons de tissus - suggérant que les effets bénéfiques de l'aspirine peuvent agir par des mécanismes à la fois dépendants et indépendants de Cox-1.

Si ces résultats sur un modèle animal sont prometteurs, davantage de travail est nécessaire pour valider l'utilisation et la tolérance de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir les effets de l'infection congénitale à CMV chez l'humain. L'identification des fœtus à plus haut risque et la détermination d'une fenêtre optimale d'intervention seront notamment des étapes-clés de ce processus.

Reducing neuroinflammation to prevent the neurodevelopmental impact of congenital cytomegalovirus infections?

Congenital cytomegalovirus (CMV) infections are a major cause of developmental disorders. Although most cases show no symptoms, 15-20% develop serious neurological problems, including brain malformations, hearing loss, vision problems, cerebral palsy, epileptic seizures, and intellectual disability. Congenital CMV infection may also increase the risk of autism and schizophrenia. Despite the significant public health impact, there are currently no satisfactory treatments to prevent or cure the effects of congenital CMV.

The brain immune system's response to CMV infection in the developing brain appears to play an important role. In the present study conducted under the supervision of Drs. Bauer and Szepetowski, researchers used a rat model of congenital infection to test whether drugs that modulate the immune system and notably affect certain brain immune cells called microglia, could improve outcomes. One

of the drugs tested was aspirin (acetylsalicylic acid), known to inhibit two key enzymes (Cox-1 and Cox-2) involved in the production of inflammatory mediators called prostaglandins.

The researchers found that maternal administration of aspirin during pregnancy:

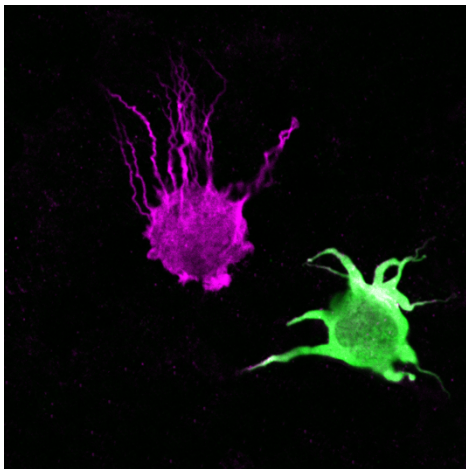
1/ reduced the proportion of Cox-1-positive microglia in CMV-infected fetal brains;

2/ improved the neurological problems observed in CMV-infected offspring;

3/ prevented abnormal brain activity seen in brain tissue samples from CMV-infected offspring.

In contrast, animals genetically lacking the Cox-1 enzyme did not show the same improvement in neurological problems after CMV infection, although they also displayed a dramatic improvement in brain activity in tissue samples - suggesting the beneficial effects of aspirin may work through both Cox-1 dependent and independent mechanisms.

While these results in an animal model are promising, more work is needed to validate the use and tolerance of aspirin during pregnancy to prevent the effects of congenital CMV infection in humans. Identifying fetuses at highest risk and determining an optimal time window for intervention will be key steps in this process.



Légende : Sur cette image de microscopie confocale (objectif 64x), on observe dans le tissu cérébral de rat au premier jour de vie postnatale, une cellule immunitaire résidente du cerveau (microglie, visible en magenta par marquage Iba1+) à proximité d'une autre microglie (en vert) qui, elle, est infectée par le cytomégalovirus.

© Sarah Tarhini, Pierre Szepetowski & Sylvian Bauer

Dufour A, Heydari Olya A, Foulon S, Réda C, Mokhtari A, Faivre V, Hua J, Bokobza C, Griffiths AD, Nghe P, Gressens P, Delahaye-Duriez A, Van Steenwinckel J.

Neonatal inflammation impairs developmentally-associated microglia and promotes a highly reactive microglial subset.

Brain Behav Immun. 2025 Jan;123:466-482. doi: 10.1016/j.bbi.2024.09.019. Epub 2024 Sep 23. PMID: 39322088.

Dans un modèle de lésion cérébrale du prématuré, l'inflammation néonatale altère le développement des microglies et favorise l'émergence d'une population hautement réactive

La microglie joue des rôles essentiels dans l'immunité cérébrale et le neurodéveloppement de par ses multiples rôles dans la neurogenèse, la formation des synapses, l'élagage synaptique et la myélinisation. La perturbation des trajectoires de développement de la microglie et de ses fonctions par l'inflammation néonatale constitue une question centrale dans la recherche sur les troubles du neurodéveloppement (TND). Des études chez l'homme et le rongeur ont en effet montré une forte association entre l'inflammation néonatale, la réactivité de la microglie, et la survenue de lésions cérébrales et de TND.

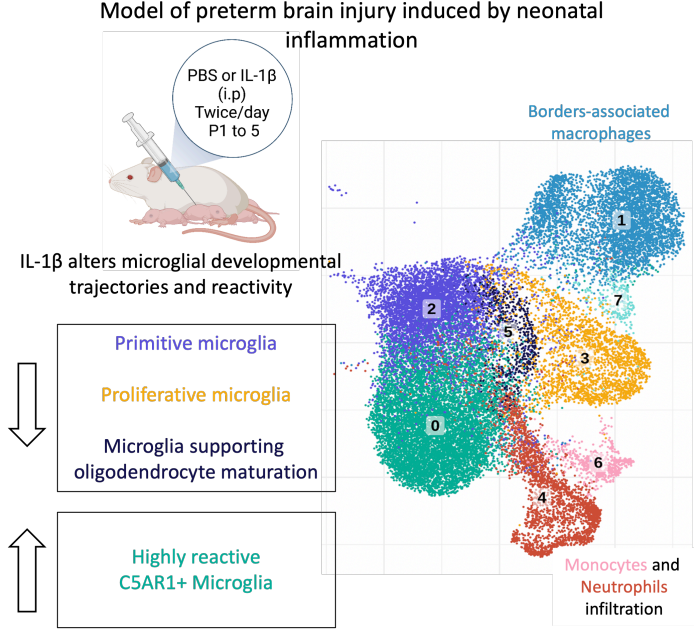
Dans cette étude, nous avons exploré, par séquençage des ARN en cellule unique et cytométrie en flux, l'impact de l'inflammation néonatale sur les populations microgliales dans un modèle murin de lésion cérébrale du nouveau-né prématuré, où l'incidence des TND est élevée. La prématurité a des étiologies multifactorielles et hétérogènes et seule la chorioamnionite, définie comme une inflammation aiguë de l'amnios et du chorion, constitue le principal facteur associé à l'accouchement prématuré. Cette inflammation induit un syndrome inflammatoire fœtal plus ou moins sévère, et associé à un pronostic neurologique défavorable. Notre modèle repose sur des injections systémiques répétées d'IL-1 β (interleukine 1 bêta) une cytokine pro-inflammatoire entre les jours post-natals 1 et 5, mimant le syndrome inflammatoire néonatal et reproduisant les atteintes cérébrales observées dans les cohortes récentes d'enfants prématurés. Nous avons identifié l'émergence d'une large population de microglies exprimant le récepteur du complément C5AR1 spécifique aux animaux exposés à l'inflammation. Par leur niveau d'expression de marqueurs de l'homéostasie microgliale et leur signature transcriptionnelle, nous avons montré que ces microglies C5AR1+ sont issues des populations les plus matures à ce stade du développement et présentent une réactivité accrue à l'inflammation. Par ailleurs, l'inflammation réduit les populations microgliales impliquées dans la différenciation des oligodendrocytes, les microglies primitives immatures et les microglies en prolifération qui constituent les principales populations de microglie spécifiques au développement cérébral. Ces résultats suggèrent donc des modifications profondes des trajectoires de développement et de la réactivité des microglies induites par l'inflammation néonatale, pouvant contribuer aux lésions cérébrales et aux TND.

In a model of preterm brain injury, neonatal inflammation disrupts microglial development and promotes the emergence of a highly reactive population.

Microglia play a pivotal role in both brain immunity and neurodevelopment, contributing to neurogenesis, synapse formation, synaptic pruning, and myelination. Disruptions in microglial developmental trajectories and functions due to neonatal inflammation are increasingly recognized as a key factor in neurodevelopmental disorders (NDDs). Human and rodent studies have established a strong association between neonatal inflammation, glial cell reactivity—including microglial activation—and the onset of brain lesions and NDDs.

In this study, we investigated the impact of neonatal inflammation on microglial populations in a murine model of preterm brain injury using single-cell RNA sequencing and flow cytometry. While preterm birth has multifactorial and heterogeneous etiologies, histological chorioamnionitis defined as acute inflammation of the amnion and chorion, is the major factor to premature labor. This inflammation is known to induce a fetal inflammatory syndrome of variable severity, characterized by elevated circulating pro-inflammatory cytokines and associated with adverse neurological outcomes. Preterm brain lesion was induced by repeated systemic injections of IL-1 β (Interleukine-1 beta) between postnatal days 1 and 5 in mouse pups, mimicking neonatal inflammatory syndrome and

modelling the brain injuries observed in recent cohorts of preterm infants. We identified the emergence of a large population of microglia expressing the complement receptor C5AR1, specific to neonatal inflammation. These C5AR1+ microglia share transcriptional similarities and expression level of homeostatic markers with mature homeostatic microglia and demonstrate high level of reactivity to inflammation. Additionally, we demonstrated that inflammation reduces developmental microglial populations: microglia involved in oligodendrocyte differentiation, primitive immature microglia and proliferative microglia. These findings highlight strong alterations in microglial developmental trajectories and reactivity induced by neonatal inflammation, which may contribute to brain injury and neurodevelopmental disorders.



Pellegrino A, Stein H, Cayco-Gajic NA.

Dimensionality reduction beyond neural subspaces with slice tensor component analysis.

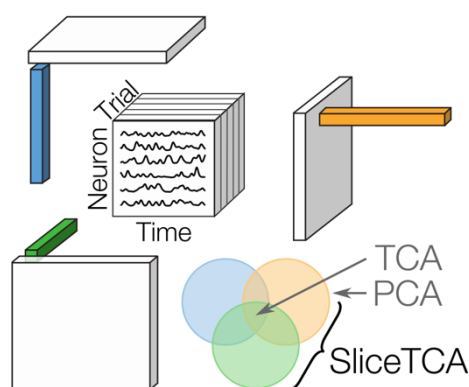
Nat Neurosci. 2024 Jun;27(6):1199-1210. DOI: 10.1038/s41593-024-01626-2

Réduction de la dimensionnalité au-delà des sous-espaces neuronaux

Les recherches récentes suggèrent que les motifs d'activité corrélée au sein des groupes de neurones peuvent expliquer une part importante de la variance dans les données expérimentales. Cependant, l'idée que l'activité cérébrale se limite à des motifs simples et de faible dimension peut négliger des structures plus complexes, telles que des séquences neuronales répétées ou des changements lents d'états cérébraux latent. Dans cette étude, nous proposons que les variations de l'activité neuronale liées à des tâches comportementales spécifiques peuvent également changer au fil du temps ou au cours de différents essais, créant ainsi des motifs distincts de variabilité qui peuvent coexister au sein des mêmes données. Pour séparer ces motifs, nous introduisons une nouvelle méthode appelée sliceTCA, qui aide à décomposer les données neuronales complexes en composants plus interprétables. Nous montrons que sliceTCA peut révéler des patrons neuronaux pertinents pour une tâche comportementale de manière plus efficace que les méthodes traditionnelles dans plusieurs ensembles de données, y compris l'activité du cortex moteur chez les primates et les enregistrements multirégionaux chez les souris. En somme, notre approche permet une compréhension plus profonde des motifs d'activité cérébrale de plus haute dimension.

Dimensionality reduction beyond neural subspaces

Recent research suggests that patterns of correlated activity across large groups of neurons can explain a significant amount of variation in neural data. However, the idea that this brain activity is limited to simple, low-dimensional patterns may miss important, more complex structures—like repeated neural sequences or slow changes in hidden brain states. In this study, we propose that variations in neural activity related to specific tasks can also change over time or across different trials, creating distinct patterns of variability that can exist within the same data. To separate these patterns, we introduce a new method called sliceTCA, which helps break down complex neural data into more interpretable components. We show that sliceTCA can uncover task-relevant information more efficiently than traditional methods in several datasets, including motor cortex activity in primates and multiregion recordings in mice. Overall, our approach provides a deeper understanding of higher-dimensional brain activity patterns.



Légende : Les données relatives à la population neuronale peuvent être résumées sous la forme d'un tenseur dont chaque entrée représente l'activité d'un neurone à un instant dans le temps et un essai. SliceTCA trouve une structure dans ce tenseur de données qui est corrélée au comportement du sujet. Pour ça nous utilisons une décomposition de tenseurs qui démêle les types de variabilité partagée entre les neurones, le temps et les essais.

Douchamps V, di Volo M, Torcini A, Battaglia D, Goutagny R.
Gamma oscillatory complexity conveys behavioral information in hippocampal networks.
Nat Commun. 2024 Feb 29;15(1):1849. doi: 10.1038/s41467-024-46012-5.

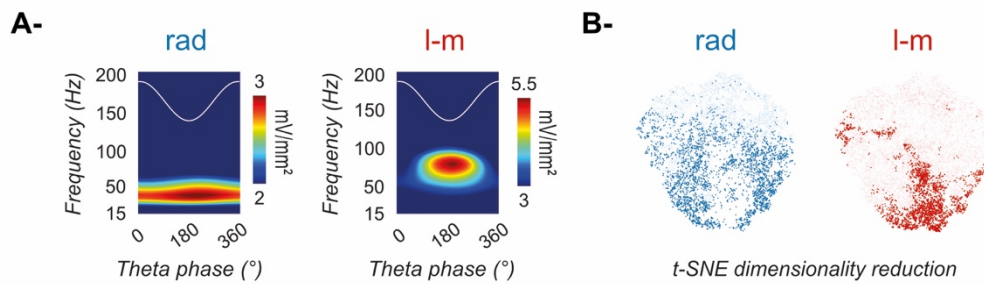
La diversité des oscillations gamma : un nouveau code neural dans l'hippocampe

Les oscillations cérébrales jouent un rôle crucial dans le traitement et le transfert d'information au sein des réseaux neuronaux. Dans l'aire CA1 de l'hippocampe dorsal, le modèle dominant depuis une décennie proposait une organisation simple et précise: deux types distincts d'oscillations gamma, chacune associée à une fonction cognitive spécifique. Les oscillations gamma moyennes (~60-120 Hz), provenant du cortex entorhinal, étaient considérées comme le support de l'encodage de la mémoire, tandis que les oscillations gamma lentes (~30-80 Hz), issues de l'aire CA3, sous-tendraient le rappel des informations. Dans une étude publiée dans Nature Communications, Vincent Douchamps et ses collaborateurs (Université de Strasbourg, LNCA CNRS) bouleversent fondamentalement cette vision dichotomique. En développant une nouvelle approche d'analyse des oscillations transitoires individuelles, sans moyennage temporel, ils révèlent que la réalité est plus complexe et sophistiquée: toutes les couches de l'aire CA1 présentent une remarquable diversité d'oscillations gamma, avec la présence d'éléments gamma à toutes les fréquences. Loin d'être du bruit, cette complexité s'avère être un code neural élaboré. En utilisant des techniques d'apprentissage automatique, il a pu être démontré que chaque événement oscillatoire, même le plus faible, permet de décoder en temps réel la position de l'animal dans un labyrinthe. La véritable distinction entre les oscillations présentes dans les différentes couches de CA1 ne résiderait pas dans leurs fréquences, mais dans leurs "grammaires" respectives d'utilisation de cette complexité: un décodeur entraîné sur les oscillations d'une couche de CA1 ne peut initialement pas interpréter les signaux d'une autre couche. Cependant, au cours d'un apprentissage spatial, ces grammaires évoluent et convergent progressivement. Les modélisations computationnelles révèlent que cette diversité des oscillations gamma reflèterait directement l'activité des assemblées neuronales sous-jacentes, permettant même de décoder l'activité de neurones individuels. Ces résultats remettent fondamentalement en question la vision traditionnelle des oscillations gamma comme de simples canaux de fréquences distincts. Ils suggèrent plutôt l'existence d'un mécanisme sophistiqué où la complexité des oscillations reflète un code neural dynamique, permettant une communication flexible entre les régions cérébrales au cours de l'apprentissage.

Gamma oscillation diversity: a new neural code in the hippocampus

Brain oscillations play a crucial role in processing and transferring information within neural networks. In the dorsal hippocampal CA1 area, the dominant model for the past decade proposed a simple and precise organization: two distinct types of gamma oscillations, each associated with a specific cognitive function. Medium gamma oscillations (~60-120 Hz), originating from the entorhinal cortex, were considered to support memory encoding, while slow gamma oscillations (~30-80 Hz) from CA3 were thought to underlie information recall. In a study published in Nature Communications, Vincent Douchamps and colleagues (University of Strasbourg, LNCA CNRS) fundamentally challenge this dichotomous view. By developing a novel approach to analyze individual transient oscillations without temporal averaging, they reveal that reality is more complex and sophisticated: all layers of CA1 exhibit remarkable diversity in gamma oscillations, with gamma elements present at all frequencies. Far from being noise, this complexity proves to be an elaborate neural code. Using machine learning techniques, they demonstrated that each oscillatory event, even the weakest, allows real-time decoding of an animal's position in a maze. The true distinction between oscillations present in different CA1 layers would not lie in their frequencies, but in their respective "grammars" for utilizing this complexity: a decoder trained on oscillations from one CA1 layer initially cannot interpret signals from another layer. However, during spatial learning, these grammars evolve and gradually converge. Computational modeling reveals that this diversity in gamma oscillations would directly reflect the activity of underlying neuronal assemblies, even allowing the decoding of individual neuron activity. These results fundamentally challenge the traditional view of gamma oscillations as simple distinct frequency

channels. Instead, they suggest the existence of a sophisticated mechanism where oscillatory complexity reflects a dynamic neural code, enabling flexible communication between brain regions during learning.



Légende : **A-** Selon le modèle classique, l'aire CA1 devrait présenter deux types distincts d'oscillations gamma : un gamma lent dans le stratum radiatum (rad) et un gamma moyen dans le stratum lacunosum-moleculare (I-m). **B-** L'analyse en réduction de dimensionnalité (t-SNE) des mêmes données révèle que les éléments gamma des couches rad et I-m occupent des zones similaires dans leur projection bidimensionnelle. Seuls les éléments de forte amplitude (30% supérieurs, points plus foncés) occupent des zones complémentaires entre les deux couches et expliquent la différence observée en utilisant les moyennes.



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