



HAL
open science

Effet de l'exposition chronique à l'interleukine-1 bêta sur la cognition et la réponse aux cassures double-brin de l'ADN dans les neurones

Benjamin Schmitt

► **To cite this version:**

Benjamin Schmitt. Effet de l'exposition chronique à l'interleukine-1 bêta sur la cognition et la réponse aux cassures double-brin de l'ADN dans les neurones. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30153 . tel-03889984

HAL Id: tel-03889984

<https://theses.hal.science/tel-03889984>

Submitted on 8 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Benjamin SCHMITT

Le 13 octobre 2022

**Effet de l'exposition chronique à l'interleukine-1 bêta sur la
cognition et la réponse aux cassures double-brin de l'ADN dans
les neurones**

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **NEUROSCIENCES**

Unité de recherche :

INFINITY - Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires

Thèse dirigée par

Elsa SUBERBIELLE

Jury

Mme Chantal MATHIS, Rapporteur

M. Luc BUEE, Rapporteur

M. Stéphane HUNOT, Rapporteur

M. Roland LIBLAU, Examineur

Mme Elsa SUBERBIELLE, Directrice de thèse

RESUME

De nombreuses maladies neurologiques chroniques, qu'elles soient neuropsychiatriques ou neurodégénératives, partagent des perturbations similaires de la fonction neuronale, de l'humeur et de la mémoire. Elles ont également en commun la présence d'une inflammation chronique à bas bruit. L'interleukine-1 bêta (IL-1 β) est une cytokine pro-inflammatoire qui est présente à bas-bruit dans le plasma et le cerveau au cours de nombreuses maladies neuroinflammatoires et neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA). Alors que ses mécanismes d'action sur le fonctionnement neuronal et glial sont relativement bien décrits dans le contexte d'inflammation aiguë, notamment au cours de traumatismes ou du syndrome fébrile qui accompagne les infections résolutives, la contribution précise de l'IL-1 β aux troubles du comportement observés dans des maladies chroniques reste inconnue.

L'épigénétique neuronale joue un rôle clef dans la fonction et l'adaptation de réponse du cerveau à son environnement, et contribue de manière critique aux mécanismes qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire. La réponse aux cassures double-brin de l'ADN (CDB) est désormais connue comme un acteur clé de l'épigénétique neuronale, impliquée dans les processus cognitifs. Au cours de la MA, les CDB s'accumulent anormalement dans les neurones. A ce jour, le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la régulation de l'épigénétique neuronale n'a pas été étudié. Dans ce contexte, l'objectif central a été de déterminer si l'exposition chronique à l'IL-1 β pouvait contribuer aux déficits de mémoire comme ceux retrouvés au cours de maladies neuroinflammatoires chroniques, et cela, en dérégulant la réponse aux DSB.

A l'aide de pompes osmotiques implantées en sous-cutané chez la souris, nous avons montré que l'exposition chronique à l'IL-1 β perturbe la mémoire spatiale et cela de manière rémanente puisque ces effets persistent après l'arrêt de son infusion. L'exposition chronique à l'IL-1 β entraîne l'accumulation de CDB dans les neurones de l'hippocampe sans impacter l'environnement glial ni la neurogénèse adulte. A l'aide de modèles transgéniques de souris, nous avons aussi déterminé que ces troubles nécessitent l'activation du récepteur IL-1R1 et la signalisation des CDB dans les neurones excitateurs de l'hippocampe. Ces résultats permettent donc de mieux comprendre des mécanismes impliqués dans les effets sur la cognition d'un des médiateurs de la neuroinflammation chronique à bas bruit. De cette manière, ils ouvrent des perspectives quant à l'identification de nouvelles cibles permettant de bloquer les effets délétères de l'inflammation chronique, qui pourrait être utilisées dans le cadre de nombreuses maladies neurologiques chroniques.

Mots clef : *Interleukine-1 bêta, inflammation chronique, comportement, cassures de l'ADN, épigénétique, neurone.*

ABSTRACT

In many chronic neurological diseases, such as neuropsychiatric or neurodegenerative disorders, similar alterations of neuronal function, mood and memory are shared. They also share a chronic low-grade inflammatory process. Mild increases in plasma and brain levels of Interleukin-1 beta (IL-1 β), a pro-inflammatory cytokine, are detected in the course of several neuroinflammatory and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD). Unlike in the context of acute inflammation, notably during trauma or the sickness behavior syndrome that accompanies resolving infections, whereby its mechanisms of action on neuronal and glial function are well described, the precise contribution of IL-1 β to behavioral alterations observed in chronic inflammation remains unknown.

Neuronal epigenetics plays a key role in the function and adaptive response of the brain to its environment, and critically contributes to the mechanisms underlying learning and memory. DNA double-strand breaks (DSB) response is now considered as a key player in neuronal epigenetics, involved in cognitive processes. In AD, DSB accumulate abnormally in neurons. Yet, the contribution of pro-inflammatory cytokines to neuronal epigenetics hasn't been studied. In this context, the main goal of this thesis project was to determine whether chronic exposure to IL-1 β could contribute to memory deficits such as those found in chronic neuroinflammatory diseases, by deregulating the DSB response.

Using subcutaneously implanted osmotic pumps in mice, we showed that chronic exposure to IL-1 β causes long-lasting disruption of spatial memory, since these effects persist after the exposure stopped. Chronic exposure to IL-1 β causes DSB to accumulate in hippocampal neurons without impacting glial cells numbers or activation nor adult neurogenesis. Using transgenic mouse models, we found that IL-1 β -induced impairment could be prevented by suppressing IL-1R1 receptor activation or DSB signaling in hippocampal excitatory neurons. Our results shed light on mechanisms involved in the deleterious impact on cognition of one of the major mediators of chronic low-grade neuroinflammation. Thus, they provide new perspectives for the identification of targets that could be useful to inhibit the deleterious effects of chronic inflammation, and could be used in the context of many chronic neurological diseases.

Key words: Interleukin-1 beta, chronic inflammation, behavior, DNA breaks, epigenetics, neuron.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier l'ensemble des membres de mon jury de thèse : Chantal MATHIS, Luc BUEE et Stéphane HUNOT. Je les remercie pour l'honneur qu'ils me font, en acceptant de porter attention à mon travail et d'évaluer ce manuscrit. Je les remercie également pour leur patience et leur flexibilité quant au délai relatif à cette évaluation. Je tiens également à remercier Roland LIBLAU d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Ensuite, je tiens à remercier la Fondation Vaincre Alzheimer pour son soutien financier. Cette thèse n'aurait pas été possible sans la généreuse contribution des donateurs que je remercie encore une fois très chaleureusement.

Naturellement, je tiens à remercier ma directrice de thèse Elsa SUBERBIELLE. Je la remercie de m'avoir permis de bénéficier de l'allocation doctorale qu'elle a obtenue auprès de la Fondation Vaincre Alzheimer pour ce projet de thèse. Je la remercie pour le partage de ses riches connaissances et ses multiples compétences. Egalement, je la remercie pour son accompagnement, sa disponibilité, sa franchise et sa patience. La rédaction de ce manuscrit n'aurait pas été possible sans son aide et je la remercie à nouveau pour cela.

De plus, j'aimerais remercier l'équipe DUNIA & MALNOU ou ViNeDys pour son accueil, son climat dynamique et agréable, propice aux échanges. J'ai beaucoup apprécié cet environnement et les gens qui l'ont composé, cela me tenait à cœur de le préciser à cette occasion. Je me permets de les citer afin de pérenniser cet hommage : Cécile MALNOU, Daniel DUNIA, Elsa SUBERBIELLE, Hélène MARTIN, Anne THOUARD, Charlotte PAUT, Karine BOURGADE, Raphaël BOURSERAU, Florent MARTY, Mathilde BERGAMELLI, Charlène MARTIN, Frédérique SUEUR et Yamileth CHIN.

Enfin, merci à Marcy BELLOY avec qui nous publions très prochainement ces résultats. Ces derniers ayant été obtenus conjointement avec Florent MARTY, Charlotte PAUT, Elsa SUBERBIELLE et Raphaël BOURSERAU que je remercie pour leur aide.

Pour terminer, je tiens à partager les mots suivants :

Merci à tous qui, à un moment, avez cru en moi et m'avez donné ma chance.

C'est cela qui m'a permis de devenir la personne que je suis et de pouvoir apporter à mon tour ma contribution à la Science.

Je souhaite bonne chance à ceux que j'ai pu inspirer. J'ai cherché au quotidien à m'impliquer professionnellement, fournir les efforts nécessaires et donner le meilleur de moi-même dans la limite de mes capacités.

J'aimerais finir en remerciant ceux qui me soutiennent toujours et qui me donnent la force d'aller au bout de mon projet de vie, pour moi, pour mon entourage, pour mes patients.

Merci du fond du cœur.



TABLE DES MATIERES

RESUME	1
ABSTRACT	2
REMERCIEMENTS	3
INTRODUCTION	7
I. LE CERVEAU, LA COGNITION ET L'ADAPTATION	7
1. La structure du cerveau et la mémoire comme fonction cognitive	7
1.1. LE SYSTEME NERVEUX ET LES NEURONES	7
1.2. LES AIRES CEREBRALES, LA COMMUNICATION ENTRE LES STRUCTURES ET LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION	9
1.3. LA COGNITION ET LA MEMOIRE	9
2. L'adaptation du cerveau à l'environnement et à l'expérience.....	11
2.1. LA PLASTICITE NEURONALE A L'ECHELLE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE	11
2.2. LA PLASTICITE A L'ECHELLE DES POPULATIONS DE NEURONES	15
2.2.1. Les réseaux neuronaux et leur rôle dans la mémoire	15
2.2.2. Cas particulier de la neurogénèse et sa participation à la plasticité	16
2.3. EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA COGNITION ET DE SON ADAPTATION PAR LES ETUDES COMPORTEMENTALES.....	17
II. EPIGENETIQUE ET PLASTICITE NEURONALE	20
1. Structure de la chromatine et concept d'épigénétique	20
2. Les histones comme acteurs épigénétiques dans la plasticité neuronale	22
2.1 LES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES D'HISTONES	22
2.2 L'APPRENTISSAGE ET LA MEMOIRE MODIFIENT L'EPIGENETIQUE NEURONALE	23
2.3 EXEMPLE DE PATHOLOGIES DE L'EPIGENETIQUE NEURONALE	24
3. Les cassures double-brin, de nouveaux acteurs épigénétiques.....	25
3.1. LES CASSURES DOUBLE BRIN DE L'ADN, DE LA GENERATION A LA REPARATION	25
3.1.1. Formation, détection et réparation	25
3.1.2. Les rôles pathologiques des cassures double brin de l'ADN	28
3.1.3. Rôle physiologiques des cassures double brin de l'ADN	30
3.2. UN ROLE DANS LE FONCTIONNEMENT DES NEURONES	31
3.2.1. Les cassures double-brin dans les neurones	31
3.2.2. La réparation des cassures double-brin dans les neurones et la participation de BRCA1	33
3.3 LES CASSURES DOUBLE-BRIN NEURONALES EN CONDITIONS PATHOLOGIQUES	34
III. LES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES DANS LA NEUROINFLAMMATION	35

1. L'inflammation et le système nerveux central	35
1.1 GENERALITES SUR L'INFLAMMATION	35
1.2. LA NEUROINFLAMMATION ET SES ACTEURS CELLULAIRES AU NIVEAU DU CERVEAU	36
1.2.1. La microglie	36
1.2.2. Les astrocytes	37
1.2.3. Les oligodendrocytes et les neurones	38
2. Conséquences de la neuroinflammation sur le comportement et la cognition.....	38
2.1. LA NEUROINFLAMMATION AIGUË ET LE SICKNESS BEHAVIOR SYNDROME	38
2.2. LA NEUROINFLAMMATION CHRONIQUE, LA COGNITION ET LA MEMOIRE.....	40
2.2.1. Le vieillissement	41
2.2.2. Les maladies neurodégénératives : le cas de la maladie d'Alzheimer (MA)	42
3. L'interleukine-1 β et le système nerveux central	43
3.1. LA FAMILLE DES INTERLEUKINES-1 ET L'IL-1B	43
3.2. LES RECEPTEURS A L'IL-1B AU NIVEAU DU CERVEAU ET SES EFFETS SUR LE NEURONE	45
3.2.1. L'effet de l'IL-1 β sur le comportement.....	47
3.3. LIEN ENTRE LES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES ET L'EPIGENETIQUE NEURONALE ...	50
PROBLEMATIQUE	51
OBJECTIFS DE LA THESE.....	54
MATERIEL ET METHODE	55
I. TABLEAU DES RESSOURCES	55
II. MODELES EXPERIMENTAUX MURINS.....	59
III. DETAILS DES METHODES EMPLOYEES.....	60
1. Implantation des mini-pompes	60
2. Tests comportementaux.....	60
2.1. LABYRINTHE EN CROIX SURELEVE (EPM)	60
2.2. RECONNAISSANCE DE NOUVELLE LOCALISATION D'OBJET (NPR).....	61
2.3. RECONNAISSANCE D'OBJET NOUVEAU (NOR)	61
2.4. LABYRINTHE DE BARNES.....	62
3. Analyse histologique de coupes de cerveaux.....	63
4. Analyse microscopique.....	64
5. Analyse de l'IL-1 β circulante par méthode ELISA	65
6. Analyse des populations cellulaires par cytométrie en flux au niveau de l'hippocampe	65
7. Analyse statistique	65
RESULTATS.....	67
I. MISE EN PLACE DU MODELE	67
1. L'implantation de pompes osmotiques permet de mimer l'exposition chronique à l'IL-1 β	67

2. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'affecte pas le poids des souris	67
II. CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION CHRONIQUE A L'IL-1 β SUR LE COMPORTEMENT	68
1. L'exposition chronique à l'IL-1 β ne perturbe pas l'activité locomotrice ni le comportement inné	68
2. L'exposition chronique à l'IL-1 β ne perturbe pas l'apprentissage mais diminue la précision de la mémoire spatiale	69
3. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas la mémoire de reconnaissance d'objet	73
4. L'exposition chronique à l'IL-1 β perturbe la consolidation de la mémoire spatiale	73
5. L'effet cognitif de l'exposition chronique à l'IL-1 β repose sur la signalisation par le récepteur IL-1R1 au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe.....	74
III. IMPACT DE L'EXPOSITION CHRONIQUE A L'IL-1 β SUR LES POPULATION CELLULAIRES DE L'HIPPOCAMPE	76
1. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas les populations gliales	76
2. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas la neurogénèse hippocampique adulte.....	80
IV. CONSEQUENCES MOLECULAIRES DE L'EXPOSITION CHRONIQUE A L'IL-1 β SUR LE NEURONE ...	81
1. L'exposition chronique à l'IL-1 β augmente le nombre de neurones avec des cassures double brin de l'ADN (CDB) dans l'hippocampe.....	81
2. L'effet de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur la cognition passe par la signalisation des CDB au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe.....	82
DISCUSSION	85
I. DISCUSSION DES RESULTATS.....	85
1. L'exposition chronique à l'IL-1 β engendre-t-elle un sickness behavior syndrome (SBS) qui se prolongerait dans le temps ?.....	85
2. Quel est l'intérêt d'utiliser un modèle d'infusion d'IL-1 β pour étudier la neuroinflammation chronique ?.....	86
3. Qu'apporte ce travail sur la compréhension des mécanismes impliqués dans les effets de l'exposition chronique à l'IL-1 β comme modèle de la neuroinflammation chronique ?.....	88
II. OUVERTURE ET PERSPECTIVES.....	92
1. Le labyrinthe de Barnes, un test de choix pour explorer finement l'apprentissage et la mémoire sous toutes ses composantes ?	92
2. Mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans l'infection à <i>Toxoplasma gondii</i> et pendant le processus de vieillissement grâce aux modèles transgéniques inductibles.....	95
III. CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE.....	97

INTRODUCTION

I. LE CERVEAU, LA COGNITION ET L'ADAPTATION

1. La structure du cerveau et la mémoire comme fonction cognitive

1.1. LE SYSTEME NERVEUX ET LES NEURONES

Au cours de l'évolution, le vivant s'est progressivement complexifié en s'enrichissant de différents systèmes où chacun joue un rôle particulier comme par exemple le système nerveux (SOUSA *et al.*, 2017). D'un point de vue fonctionnel, le système nerveux est impliqué dans une multitude de fonctions comme la perception, l'apprentissage ou encore l'action. Il s'agit d'un système de relation qui met en lien les différentes composantes du corps entre elles et avec l'environnement favorisant ainsi l'adaptation de l'organisme à son environnement (CHIEL & BEER, 1997).

D'un point de vue anatomique, le système nerveux peut être décomposé en deux parties : périphérique et centrale (KANDEL *et al.*, 2021.). La partie périphérique est constituée des nerfs périphériques somatiques et autonomes qui servent de support à la communication nerveuse en transmettant l'information depuis la partie centrale vers le reste du corps et inversement. La partie centrale est constituée du cerveau et de la moelle épinière qui sont l'équivalent des unités centrales en informatique avec pour mission de percevoir, traiter l'information et générer des réponses adaptées aux stimulations perçues.

Alors que le cerveau semble être un tissu mou homogène, il contient néanmoins une grande diversité de cellules spécialisées (Figure 1). Outre les cellules endothéliales qui constituent les parois des vaisseaux cérébraux (LUDEWIG *et al.*, 2019), il peut être considéré d'un point de vue global deux groupes de cellules : les cellules gliales et les neurones. Les premières sont des cellules participant au soutien structurel et fonctionnel des secondes. Le groupe des cellules gliales est composé des oligodendrocytes impliqués dans la formation de la gaine de myéline qui favorise la conduction des messages nerveux en isolant et donc en compartimentant la structure du neurone responsable de la conduction de l'activité électrique nerveuse (BRADL & LASSMANN, 2010). Les astrocytes participent, eux, au soutien nutritionnel et fonctionnel des neurones en plus d'agir comme des senseurs de leur environnement (SOFRONIEW & VINTERS, 2010). Ils partagent cette fonction avec les cellules microgliales qui sont les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central (GRAEBER & STREIT, 2010). Le groupe des neurones est lui composé d'une multitude de sous-groupes selon par exemple l'âge des cellules, des cellules souches neuronales aux neurones matures, ou encore leur fonction, neurones excitateurs ou inhibiteurs (MCCONNELL, 1991).

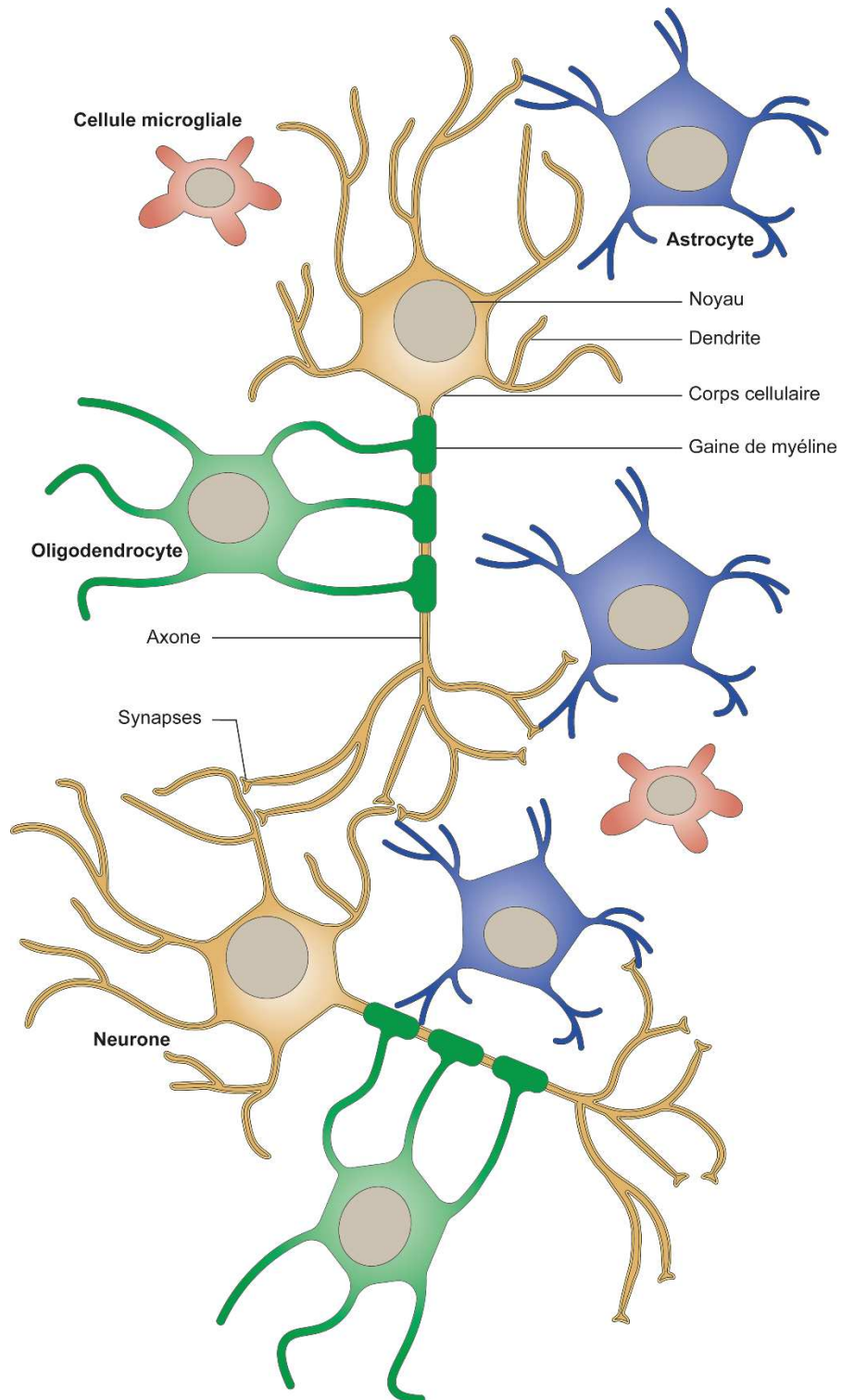


Figure 1 : Représentation schématique des populations de cellules résidentes dans le système nerveux central.

Le nom de chaque sous-type cellulaire est écrit en gras. Les autres éléments correspondent aux différentes structures des neurones. (Adapté de la thèse de doctorat de Florent MARTY, 2021)

Le neurone est la cellule constitutive, fonctionnelle et effectrice du système nerveux qui possède une structure particulière. Depuis le corps cellulaire (ou soma) où se trouve le noyau, plusieurs prolongements appelées neurites sont émis (KANDEL et al., 2021.). Les dendrites sont fonctionnellement dévolues à la réception de l'information, et les axones à l'émission et la transmission. Cette information circule sous la forme d'une différence de potentiel électrique et passe d'une cellule nerveuse à l'autre au travers des zones de quasi contact appelées synapses. Ces synapses peuvent être de nature électrique pour une minorité et chimique pour leur majorité (NAGY et al., 2019). Pour ces dernières, lorsque l'influx nerveux arrive à l'extrémité de l'axone au niveau du bouton présynaptique, il induit la mobilisation de vésicules intracellulaires vers la membrane synaptique (SÜDHOF, 2013). La fusion des vésicules avec la membrane permet le relargage de leur contenu dans la fente synaptique. Il s'agit essentiellement de neuromédiateurs qui sont des messagers chimiques de différentes natures (LOVINGER, 2010). Ils vont se lier à des récepteurs spécifiques sur le bouton post-synaptique et générer une cascade de signalisation. Parmi ces neuromédiateurs, certains ont la propriété d'induire un effet excitateur ou inhibiteur comme par exemple, le glutamate et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) respectivement. Pour le glutamate, il peut se fixer à différents types de récepteurs AMPA, NMDA ou Kaïnate qui produisent chacun des effets spécifiques (OZAWA et al., 1998). La réponse du neurones post-synaptique génère à son tour une différence de potentiel permettant à l'influx nerveux de poursuivre sa route.

1.2. LES AIRES CEREBRALES, LA COMMUNICATION ENTRE LES STRUCTURES ET LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION

Les neurones sont répartis dans le cerveau sous la forme d'ensembles de corps cellulaires appelés substance grise, à la différence de la substance blanche constituée d'axones recouvert de leur gaine de myéline blanchâtre. Ces amas de neurones s'organisent en structures dévolues à des fonctions particulières et communiquent entre elles au travers de réseaux (SPORNS et al., 2004). Ces réseaux permettent le partage d'information entre zones distantes et ainsi l'émergence de capacités complexes comme le traitement multimodal de l'information. Au niveau du cortex, les aires cérébrales correspondent à des zones avec des fonctions et une architecture cellulaire particulières (EICKHOFF et al., 2018). Par exemple, l'information visuelle est reçue au niveau du cortex occipital et est ensuite traitée par des aires du cortex pariétal pour extraire l'information spatiale et par des aires du cortex temporal pour donner du sens en identifiant les éléments perçus (MILNER, 2017). De cette manière, l'information brute est analysée de manière séquentielle pour finalement la rendre sensée et accessible à la conscience.

1.3. LA COGNITION ET LA MEMOIRE

Les processus de traitement de l'information permettant l'acquisition de connaissance appartiennent au domaine de la cognition (MCDONALD et al., 2004). Cela implique la coopération de plusieurs structures dans l'émergence d'une fonction complexe, dite de haut niveau, comme le raisonnement et la prise de décision. La fonction elle-même

peut être portée par une aire spécifique mais toujours en lien avec des informations issues d'autres structures. De cette manière, l'information acquise par les systèmes sensoriels peut être analysée et produire des réponses qui permettent à l'individu de s'adapter à son environnement (WHITMIRE & STANLEY, 2016). L'adaptation dans le temps nécessite de produire de la connaissance à partir de l'information perçue mais aussi de la stocker à des fins ultérieures.

La mémoire est la capacité d'encoder de l'information, la consolider dans le temps et la rappeler quand cela est nécessaire (ABEL & LATTAL, 2001). Elle peut concerner :

- les apprentissages gestuels et moteurs avec la mémoire procédurale,
- l'information explicite et déclarative. Elle se subdivise en mémoire sémantique : par exemple, la connaissance de la capitale d'un pays. Et en mémoire épisodique qui rappelle un événement vécu (KANDEL et al., 2021.). Cette dernière implique donc que la mémoire s'étale sur une longue période et permet de mettre en évidence l'aspect temporel de la mémoire. La mémoire de travail ou à court terme est la mémoire qui permet par exemple de garder en tête un numéro de téléphone (BADDELEY, 2010). Avec le temps, cette information se retrouve consolidée dans la mémoire à long terme (SQUIRE et al., 2015). Au cours du rappel, la mémoire est sollicitée pour retrouver une information qui se retrouve à nouveau soumise au processus d'encodage (reconsolidation) permettant à la mémoire d'être dynamique et renforcer l'intégrité et la conservation durable de l'information (SCHWABE et al., 2014).

Dans le cerveau, plusieurs structures participent à la mémoire. La plus importante est l'hippocampe située chez l'Homme et les mammifères dans le lobe temporal médian (BURGESS et al., 2002). L'hippocampe est constitué de différentes sous structures que sont le gyrus denté et la corne d'Ammon. Ces sous-structures forment un réseau tri-synaptique (Figure 2). Les cellules granulaires du gyrus denté connectent leurs axones appelés fibres moussues aux cellules pyramidales de la zone CA3 de la corne d'Ammon. Ces dernières projettent leurs axones appelés collatérales de Schaeffer aux cellules pyramidales de la zone CA1. Les principales afférences du gyrus denté proviennent du cortex entorhinal qui représente l'interface entre le cortex et l'hippocampe. Les efférences de CA1 projettent majoritairement vers le cortex entorhinal et le subiculum qui constitue une interface entre l'hippocampe et le cortex entorhinal. L'hippocampe est une structure déterminante pour la mémoire spatiale qui permet d'enregistrer les informations à caractère spatial et de s'orienter dans l'espace en se représentant l'environnement. Cette spécificité est liée à la présence de neurones dédiées à la représentation spatiale appelées cellules de lieu. De cette manière, toute atteinte structurelle ou fonctionnelle de cette structure aura des conséquences sur cette mémoire spécifique. L'hippocampe est principalement impliqué dans l'encodage et la consolidation de l'information. Le processus de consolidation est classiquement de deux niveaux, local ou synaptique et ensuite systémique. Dans un premier temps, l'activation du circuit de la mémoire induit une réponse des synapses sollicitées qui vont s'adapter en se renforçant. Dans un second temps, la consolidation systémique implique que le souvenir n'est pas prisonnier de l'hippocampe mais se transfère progressivement vers des régions corticales afin d'être stocké durablement (SQUIRE et al., 2015). Ainsi, une information récente relèvera

principalement du fonctionnement de l'hippocampe et cette dépendance s'atténue avec le temps.

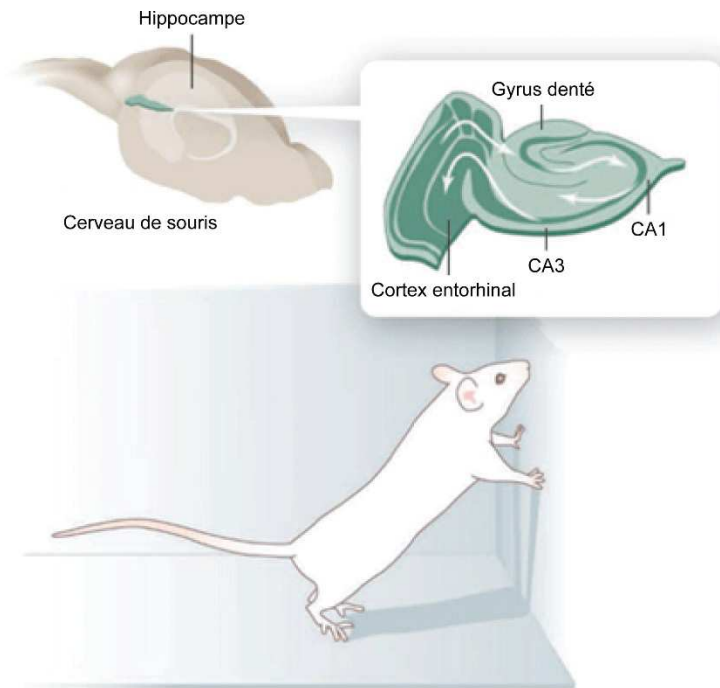


Figure 2 : Représentation schématique de l'hippocampe chez la souris, structure qui intervient dans la mémoire spatiale.

La localisation anatomique de l'hippocampe dans le cerveau de souris est représentée. Le sens de traitement de l'information au sein de l'hippocampe via le gyrus denté puis CA1 et CA3 est schématisé. (Adaptée de BANNERMAN & SPRENGEL, 2007)

2. L'adaptation du cerveau à l'environnement et à l'expérience

2.1. LA PLASTICITE NEURONALE A L'ECHELLE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Parce que l'environnement est dynamique par nature, il implique que l'organisme puisse savoir s'y adapter. Pour cela, comme évoqué précédemment, le cerveau utilise l'information acquise pour ajuster son fonctionnement et répondre de manière pertinente aux sollicitations. Cet ajustement progressif passe par des modifications fonctionnelles et structurelles des neurones comme c'est le cas dans le cadre de la mémoire (KUKUSHKIN & CAREW, 2017). Cette adaptation est appelée plasticité.

Au niveau de la synapse entre deux neurones, il s'agit de plasticité synaptique. Elle est fortement influencée par l'activité de la synapse qui en module l'excitabilité et la force de connexion (KANDEL *et al.*, 2014). Cela concerne aussi bien le versant présynaptique que postsynaptique (HO *et al.*, 2011). Les mécanismes impliqués ont été traditionnellement décrits au sein d'une synapse excitatrice mais cela concerne également les synapses inhibitrices (CHIU *et al.*, 2019).

La plasticité synaptique peut être classée selon sa temporalité. La plasticité de court terme implique une dynamique de modifications post-traductionnelles sur les protéines

synaptiques déjà en place. Elle est très éphémère puisque qu'elle est de l'ordre de la seconde (ZUCKER *et al.*, 2002). Dans le cadre de la plasticité de moyen terme, dont les changements persistent de la minute à plusieurs heures, il y a synthèse de nouvelles protéines qui vont pouvoir participer au remaniement de la synapse (SUTTON *et al.*, 2002). Enfin, les effets qui vont durer au-delà de plusieurs heures font intervenir la plasticité à long terme qui requiert une activité transcriptionnelle de gènes impliqués dans cette plasticité. L'expression de ces gènes constitue le socle de matériel et d'acteurs moléculaires pour faire perdurer ces changements dans le temps (ALBERINI, 2009).

Au cours de ce phénomène de plasticité, les récepteurs NMDA (NMDA-R) jouent un rôle fondamental (HUNT & CASTILLO, 2012). De par leur perméabilité aux ions calciques, leur activité est à la base de nombreuses cascades de signalisation. Ils nécessitent au préalable que la membrane post-synaptique soit dépolarisée afin de libérer l'ion magnésium qui verrouille leur fonctionnement à l'état basal (MARKRAM *et al.*, 1997). Cela se réalise généralement par l'activation des récepteurs AMPA par le glutamate qui laissent passer des ions sodium qui changent le potentiel de membrane. Une fois les NMDA-R activés, des ions calcium rentrant dans la dendrite vont se lier à la calmoduline qui va ensuite activer une kinase dépendante de la liaison calcium/calmoduline appelée CaMKII dont l'isoforme alpha est spécifique des neurones excitateurs (BENSON *et al.*, 1992 ; LIU & JONES, 1996) essentiellement présente au niveau du cerveau antérieur (WANG *et al.*, 2013). Une fois active, la CaMKII se transfère du cytoplasme à la synapse au niveau de la densité post-synaptique où des protéines d'échafaudage comme la stargazine et PSD95 forment un lien entre le cytosquelette et les récepteurs membranaires (SHEN & MEYER, 1999). De là, la CaMKII se lie à la sous unité GluN2B des NMDA-R qu'elle phosphoryle (BAYER *et al.*, 2001), lui permettant de phosphoryler aussi la sous unité GluR1 des AMPA-R, ce qui potentialise leur fonction. La CaMKII va également phosphoryler la stargazine qui permet d'immobiliser à la synapse via PSD95 les AMPA-R qui diffusent à la membrane (LISMAN *et al.*, 2012). De manière intéressante, la phosphorylation des AMPA-R a la possibilité d'être maintenue dans le temps et donc de faire perdurer leurs effets grâce à l'action d'une isoforme de la protéine kinase C appelée protéine kinase M ζ (SACKTOR, 2011). La CaMKII induit également l'exocytose des vésicules intracellulaires contenant des AMPA-R et donc l'insertion de nouveaux récepteurs à la synapse. Ces mécanismes soulignent l'importance du duo NMDA-R/CaMKII dans la plasticité synaptique de court terme.

Cette plasticité structurelle se retrouve également au niveau fonctionnel. Observée et décrite au départ chez le lapin (BLISS & LØMO, 1973), il s'agit d'une réponse électrophysiologique spécifique traduisant la force synaptique et faisant suite à la stimulation électrique de la synapse qui engendre une modification de sa réponse durable dans le temps et dépendante des NMDA-R (LU *et al.*, 2001). Selon les modalités de la stimulation, particulièrement en terme de fréquence, l'effet médié par les NMDA-R peut-être la potentialisation à long terme (LTP) ou la dépression à long terme (LTD) de la réponse synaptique (LÜSCHER & MALENKA, 2012). Concernant ces deux paradigmes d'un point de vue moléculaire, la LTP fait intervenir des kinases pour ajouter des modifications post-traductionnelles à des éléments locaux alors qu'à l'inverse la LTD relève de l'action de phosphatases. De la même façon que

précédemment décrit, alors que la phase précoce de ce phénomène requiert l'activation de la CaMKII, la phase tardive qui permet sa durée dans le temps nécessite l'activité transcriptionnelle et la synthèse protéique (BALTACI *et al.*, 2019).

L'induction des phénomènes transcriptionnels passe par des cascades de signalisation aujourd'hui bien connues (KANDEL, 2012). De manière précoce et initiatrice, la calmoduline associée au calcium peut activer la kinase CaMKIV qui va phosphoryler toujours de manière transitoire le facteur de transcription CREB qui va ainsi pouvoir se lier à l'ADN et induire l'activité transcriptionnelle (WEST *et al.*, 2002). En parallèle, l'entrée de calcium et la CaMKII activent l'enzyme adénylate cyclase qui produit de l'AMP cyclique (AMPc) agissant comme second messenger. L'AMPc active la phospho-kinase A qui permet l'activation des protéines de la voie des MAP kinases tel que ERK aboutissant finalement à la phosphorylation de CREB (WALTEREIT & WELLER, 2003). Il est observé que, dans cette condition, la phosphorylation de CREB est plus durable et est requise pour la persistance du complexe transcriptionnel au niveau des promoteurs cibles.

De la même manière que les AMPA-R, les NMDA-R sont mobiles et diffusent latéralement au niveau de la membrane plasmique (GROC *et al.*, 2004). Leur mobilité apparaît indépendante de l'activité neuronale, à l'inverse des AMPA-R. Elle est fortement influencée par les sous-unités constitutives, ainsi les NMDA-R contenant la sous-unité GluN2B diffusent davantage et sont plus souvent hors de la synapse (GROC *et al.*, 2006). La constitution de ces récepteurs au niveau des sous unités GluN2A/GluN2B est dynamique au cours du neurodéveloppement et apparaît régulée de manière dépendante de l'activité dans le neurone (YASHIRO & PHILPOT, 2008). D'un point de vue fonctionnel, ceux intégrant les GluN2B s'activent plus facilement, restent plus longtemps ouvert, aboutissant à un influx calcique plus important (ERREGGER *et al.*, 2005). La sous-unité GluN2B est davantage retrouvée au niveau des NMDA-R extra synaptiques (eNMDA-R) (SCIMEMI *et al.*, 2004). Les eNMDA-R participent également à la transmission et à la physiologie synaptique bien qu'activés de manière différente des NMDA-R synaptiques (HARRIS & PETTIT, 2008). Ainsi, les eNMDA-R apparaissent impliqués dans la LTD plutôt que la LTP (MASSEY *et al.*, 2004). Dans le même sens, il apparaît que la cascade issue des NMDA-R synaptique induit la phosphorylation de CREB alors que celle issue des eNMDA-R dephosphoryle et inactive CREB via la phosphatase PP1 (HARDINGHAM *et al.*, 2002). Ces différences de voies de signalisation ont également associé les eNMDA-R avec l'excitotoxicité neuronale (XU *et al.*, 2009)

Les gènes dont la transcription est induite en réponse aux stimulus externes comme dans ce cas-là sont appelées des gènes de réponse rapide (IEG). Leur transcription est induite de manière rapide et transitoire. Il s'agit en partie de gènes comme *c-Fos* et *Egr1/Zif-268* qui codent des facteurs de transcriptions et sont couramment utilisés comme indicateurs de l'activité neuronale (GALLO *et al.*, 2018). Parmi les autres gènes cibles dans les neurones, il est retrouvé des gènes codant pour des facteurs neurotrophiques comme le NGF et le BDNF ainsi que des protéines synaptiques impliquées dans la mémoire comme la PKM ζ , *Npas4* (SUN & LIN, 2016), *Homer 1a* et *Arc* (SAKAMOTO *et al.*, 2011). La régulation de *Arc* dans les neurones de l'hippocampe est un bon reflet de l'activité des cellules de lieu impliquées dans la

mémoire spatiale et dans le renforcement de cette mémoire (BRAMHAM *et al.*, 2008). (Figure 3)

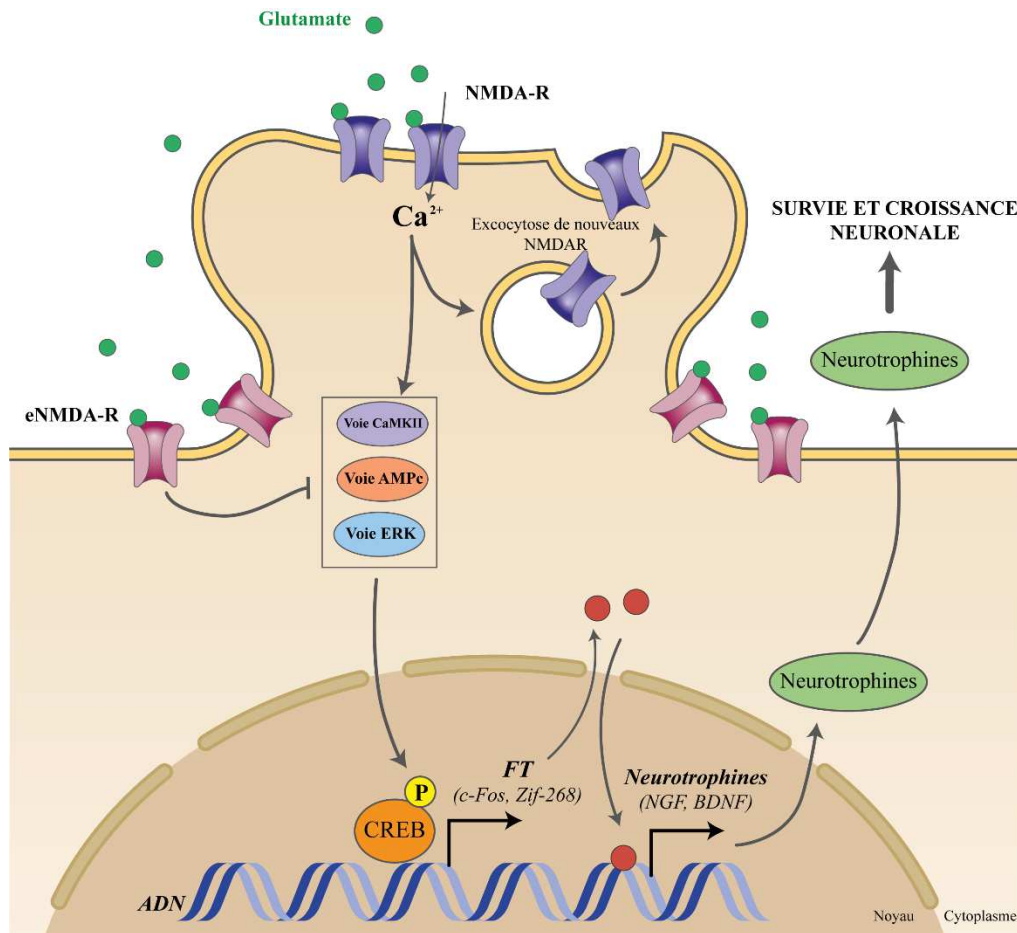


Figure 3 : Représentation schématique des voies de signalisation activées après stimulation des différents récepteurs au NMDA neuronaux, en fonction de leur localisation.

La stimulation des NMDA-R induit, entre autres, l'expression à la surface de nouveaux NMDA-R afin de renforcer la synapse et l'activation de voies de signalisation. Les voies de signalisation activées, permettent la phosphorylation du facteur de transcription CREB. Une fois phosphorylé, CREB se fixe sur l'ADN pour permettre la transcription de gènes codant des facteurs de transcription précoces (FT) dépendants de l'activité. Ces facteurs de transcription permettent à leur tour d'induire la transcription de neurotrophines importantes pour la plasticité neuronale, la survie et la croissance des neurones. La stimulation des NMDA-R extra-synaptiques (eNMDA-R) résulte d'un débordement de glutamate en dehors de la synapse. Les eNMDA-R s'opposent aux voies activées par les NMDA-R intra-synaptiques en induisant la déphosphorylation de CREB. (Adapté de la thèse de doctorat de Florent MARTY, 2021)

La dynamique synaptique dictée par l'activité permet ainsi de sélectionner en continue les synapses excitatrices comme inhibitrices sur leur profil d'activité et donc leur participation à des fonctions biologiques comme les processus mnésiques. Pour ce mécanisme d'adaptation compensatoire lié aux changements d'activité, il s'agit de plasticité homéostatique (MENDEZ *et al.*, 2018). Pour plus de détails sur les différentes formes de plasticités synaptiques, le lecteur pourra se référer à la revue de Magee et Grienberger (MAGEE & GRIENBERGER, 2020). (Figure 4)

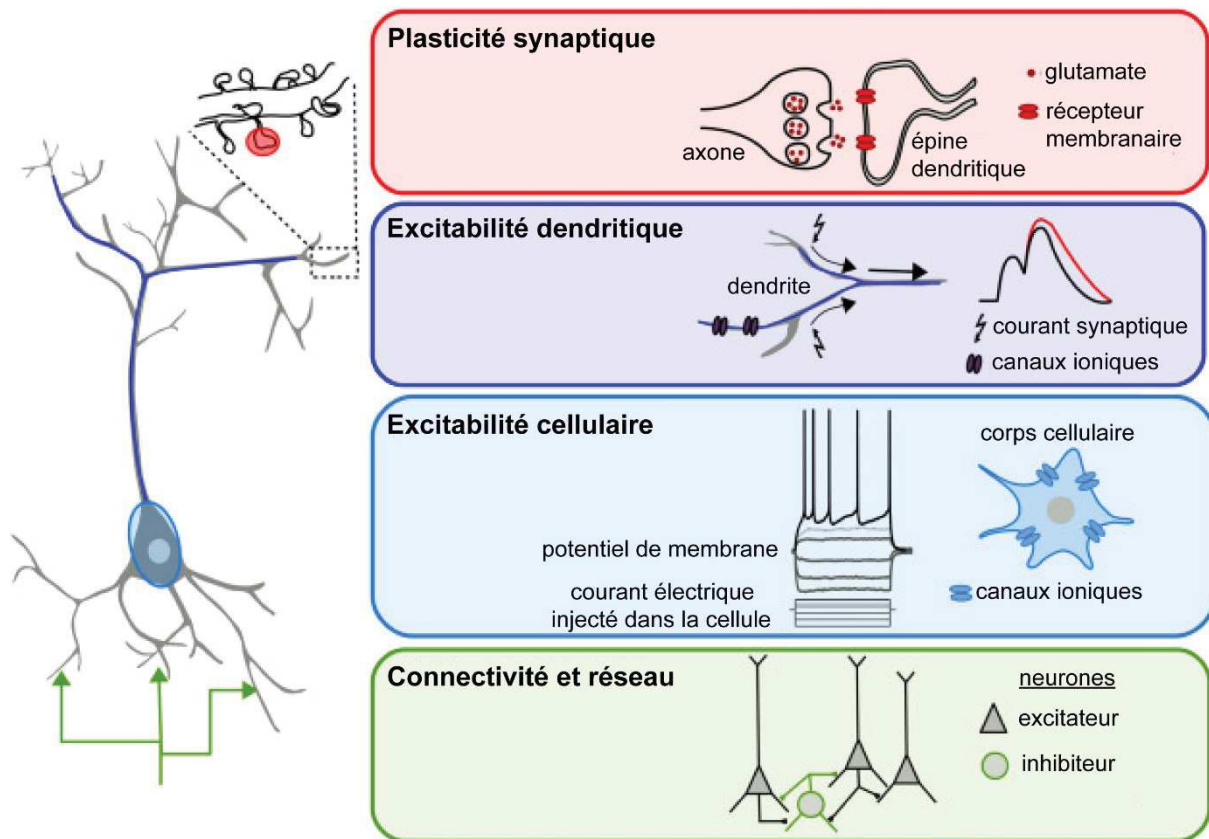


Figure 4 : La plasticité se conçoit à différents niveaux depuis la synapse jusqu'aux ensembles de neurones.

La plasticité synaptique concerne les modifications fonctionnelles et structurales de la synapse impliquant les récepteurs membranaires (récepteurs au glutamate pour les synapses excitatrices). L'excitabilité dendritique et cellulaire dépend des canaux ioniques membranaires qui conditionnent les propriétés physiques de la cellule influençant l'activité synaptique et la fréquence des décharges de potentiels d'action. La dynamique de connectivité au sein du réseau concerne l'évolution des connections entre les cellules qui dépend de leur activité et conditionne l'équilibre fonctionnel du réseau. Tous ces niveaux participent à l'adaptation du système nerveux dans son ensemble à son environnement et à l'expérience. (Adapté de KASANETZ et al., 2022)

2.2. LA PLASTICITE A L'ECHELLE DES POPULATIONS DE NEURONES

2.2.1. Les réseaux neuronaux et leur rôle dans la mémoire

Les neurones interagissent anatomiquement entre eux particulièrement via leurs prolongements et forment des réseaux (LAUGHLIN & SEJNOWSKI, 2003). Ces réseaux permettent la communication d'assemblées de neurones, distantes et impliquées dans des fonctions distinctes (HAHN et al., 2019). La mise en place et le développement des réseaux de neurones s'étalent tout au long de la vie de l'individu (MENON, 2013). La structure de ces derniers permet alors un traitement plus raffiné de l'information et pourrait ainsi participer à l'émergence de fonctions cognitives complexes (FREEMAN et al., 2001 ; FESCE, 2020).

La formation et la modification d'assemblées de neurones est par exemple fortement impliquée dans les fonctions d'apprentissage et de mémoire (HOLTMAAT & CARONI, 2016). Parmi les réseaux formés par ces ensembles de neurones, l'hippocampe

représente un nœud important en ce qui concerne les processus liés à la mémoire (BATTAGLIA *et al.*, 2011). La connectivité avec des régions sensorielles primaires impliquées dans la vision, l'olfaction ou le somatosensoriel est essentielle pour accéder à l'information issue de l'environnement. Cette information brute peut alors être utilisée pour la formation de la mémoire mais aussi dans le cadre de fonctions de haut niveau tel que la conscience (HUANG *et al.*, 2021). Un réseau particulièrement impliqué dans la mémoire épisodique est celui tissant un lien entre l'hippocampe et le cortex préfrontal (PFC) (EICHENBAUM [2], 2017). Cette connectivité concerne spécifiquement le PFC médian qui joue un rôle dans le rappel de souvenirs contextuels. L'hippocampe entretient également une interaction puissante avec l'amygdale qui module la valence émotionnelle du souvenir et influence la consolidation de la mémoire (ROESLER *et al.*, 2021). D'ailleurs, ce processus de consolidation pour la mise en place de la mémoire à long terme engage un réseau fondamental dans la physiologie de la mémoire qui lie l'hippocampe au néocortex et particulièrement au PFC (KITAMURA *et al.*, 2017).

En focalisant sur l'hippocampe et ses sous-structures, il apparaît de nombreux liens qui sont indispensables à la fonction hippocampique et donc soutiennent la formation de la mémoire (WITTER *et al.*, 2000). La région para-hippocampique (avec le cortex entorhinal et le subiculum) et l'hippocampe à proprement parlé forment un réseau intriqué, riche en projections multiples, dans lequel navigue l'information au cours de son intégration dans la mémoire. L'avancée technologique permet progressivement de mieux comprendre les différentes connexions qui s'opèrent au sein de l'hippocampe et leurs rôles précis dans la formation et le maintien de la mémoire (ROLLS *et al.*, 2021.).

2.2.2. Cas particulier de la neurogénèse et sa participation à la plasticité

Pendant longtemps, le dogme était que l'individu naissait avec un nombre fini de neurones et la seule neurogénèse effective était celle du neurodéveloppement (GAGE, 2019). Aujourd'hui les arguments en faveur d'une neurogénèse adulte chez l'Homme ne cessent de s'accumuler (KEMPERMANN *et al.*, 2018), d'autant que la présence de la neurogénèse chez d'autres mammifères tels que les rongeurs est parfaitement établie. Chez la souris adulte, les progéniteurs neuronaux sont retrouvés essentiellement au niveau de deux niches neurogéniques qui sont la zone subventriculaire située au niveau des parois externes des ventricules latéraux, et la zone sous granulaire située dans la partie profonde du gyrus denté de l'hippocampe (MING & SONG, 2005). D'autres sources de neurogénèse existent mais ne rentrent pas dans le cadre de ce travail de thèse (JURKOWSKI *et al.*, 2020).

Si l'on se focalise sur la neurogénèse hippocampique adulte, elle est capable de générer des milliers de nouvelles cellules chaque jour (CAMERON & MCKAY, 2001). Au cours de leur maturation, les nouveaux neurones s'intègrent en migrant depuis la couche sous granulaire vers la couche granulaire en passant par différents stades de développement associés à des modifications morphologiques et une évolution de leur propriétés physiologiques (ZHAO *et al.*, 2008). Il faut environ 30 jours pour qu'un nouveau neurone s'intègre et acquiert toutes les connexions d'un neurone mature bien

que sa pleine maturité ne s'acquiert qu'au bout de 2 à 6 mois (TONI *et al.*, 2007). Les neurones immatures présentent un seuil d'activation plus faible et donc s'activent plus facilement suite à un stimulus avec une réponse plus ample et une meilleure LTP que les neurones matures du fait d'une plus grande présence à la membrane de NMDA-R avec la sous unité GluN2B (GE *et al.*, 2007). Cette réactivité en fait des acteurs essentiels de l'activité du gyrus denté et explique sa réponse aux influences environnementales. En effet, alors que le vieillissement, le stress, l'obésité et les régimes hyper lipidiques ont montrés un effet négatif sur le nombre de nouveaux neurones et leur développement, d'autres stimuli tel que l'activité sportive, l'utilisation d'antidépresseurs, l'environnement enrichi et l'activité cognitive, la parentalité et les expériences sexuelles montrent des effets positifs (OPENDAK & GOULD, 2015).

La neurogénèse hippocampique adulte apparait importante pour les tâches cognitives dont la mémoire (DENG *et al.*, 2010). En effet la perturbation expérimentale de la neurogénèse induit des troubles mnésiques (JESSBERGER *et al.*, 2009). Le potentiel neuro-adaptatif apporté par ces nouveaux neurones est relativement différent selon leur provenance au niveau de l'axe dorso-ventral du gyrus denté avec un rôle dans l'aspect temporel de la discrimination contextuelle au niveau dorsal et dans la régulation émotionnelle au niveau ventral (WU & HEN, 2014). Ainsi, cette neurogénèse participerait donc à la formation, la fonction, la consolidation et la résistance de la mémoire à l'interférence (MILLER & SAHAY, 2019). Néanmoins, si une baisse de la neurogénèse adulte est constatée dans nombres de maladies neurologiques et neuroinflammatoires chroniques, la contribution de cette baisse aux troubles cognitifs associés à ces troubles reste le plus souvent de l'ordre de la corrélation voire de la spéculation.

2.3. EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA COGNITION ET DE SON ADAPTATION PAR LES ETUDES COMPORTEMENTALES

Ainsi, les fonctions cognitives étant impliquées dans l'acquisition et la manipulation de l'information dans le cadre du raisonnement, elles englobent notamment les opérations liées à la mémoire. L'évaluation des fonctions cognitives chez l'humain passe par l'utilisation d'approches neuropsychologiques en association avec le neuroimagerie (PRICE, 2018). L'exploration de ses fonctions chez les modèles animaux nécessite d'adapter les tests d'une part, à la nature du modèle afin de le questionner de manière pertinente, et d'autre part à ses capacités qui ne sont que partiellement l'homologue de celles des humains. De ce fait, la valeur prédictive des résultats obtenus chez le modèle animal dépend de la procédure expérimentale employée. Il a été par exemple montré que la comparaison des processus mnésiques entre le rongeur et l'homme était pertinente à réaliser (STECKLER & MUIR, 1996) à condition de prendre en considération différents facteurs propre à l'animal utilisé comme modèle (MORELLINI, 2013). Néanmoins, comme les tests comportementaux réalisés ne sont pas spécifiques d'un seul domaine cognitif et qu'il y a de nombreux facteurs extra-cognitifs qui sont susceptibles de modifier la performance des animaux, la réalisation de batterie de tests est davantage pertinente à l'exploration d'une fonction qu'un test unique (TANILA, 2018).

L'exploration de la mémoire chez la souris peut s'envisager à l'aide de tests conventionnels dont certains sont largement décrits dans la littérature (WOLF *et al.*, 2016). Cependant, il semble important de mentionner que ce doit être la question biologique qui doit motiver le choix, voire même le design du test comportemental et non l'inverse. C'est-à-dire que ce n'est pas le choix du test disponible dans la palette conventionnelle qui doit dicter la question biologique à évaluer. Toute la force d'un test repose donc sur sa flexibilité, sa plasticité, afin de s'adapter au mieux à la question et au modèle. Il est évident que la standardisation des tests comportementaux a permis de progresser plus rapidement en particulier sur les questions génétiques et moléculaires. Néanmoins, cette démarche de normalisation a laissé de côté des aspects caractéristiques du comportement qui s'expriment au cours de la réalisation des tests. Or, l'analyse de ces manifestations apporte un ensemble d'information complémentaires et discriminantes non négligeables (ARAKAWA & IGUCHI, 2018).

Le labyrinthe de Barnes (BM), utilisé initialement pour étudier les troubles de la mémoire liés à l'âge chez le rat, est une approche globale permettant d'investiguer les capacités d'apprentissage et de mémoire avec une composante spatiale (GAWEL *et al.*, 2019). Il s'agit d'une approche globale qui mobilise de nombreuses aires cérébrales sensorielles et motrices ainsi que l'activation des structures qui participent aux processus mnésiques afin de réaliser la tâche. Dans ce test, le rat ou bien la souris doit mémoriser au cours d'essais successifs la localisation d'une cible dans un environnement déterminé en utilisant des indices visuels présents autour de la zone de test. L'animal doit donc apprendre à s'orienter dans l'environnement fixe où il évolue, et utilise pour cela une mémoire spatiale dite de référence (OLTON *et al.*, 1979). Les performances au BM apparaissent altérées au cours de la neuroinflammation post-opératoire (ZHENG *et al.*, 2017), suite à un traumatisme crânien (FOX *et al.*, 1999), au cours du vieillissement (BACH *et al.*, 1999) et chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer (MA) (PRUT *et al.*, 2007 ; WALKER *et al.*, 2011).

Alors que l'utilisation de procédures comme le BM peut générer du stress et est longue à mettre en place, le recours à de tests utilisant des objets est devenu populaire pour l'exploration de la mémoire. En effet, ces tests se basent sur la préférence innée des rongeurs pour la nouveauté, sont considérés comme peu stressants, pertinents sur le plan écologique, offrent la possibilité d'utiliser le même animal dans des tests successifs et sont aisés à mettre en place (VOGEL-CIERNIA & WOOD, 2014 ; GRAYSON *et al.*, 2015).

Pour étudier la mémoire de reconnaissance, le test de reconnaissance d'objet est souvent utilisé (LEGER *et al.*, 2013). Après une familiarisation avec deux objets identiques, après un délai, l'un des objets est remplacé par un nouveau complètement différent du précédent. La discrimination par la souris de l'objet nouveau, analysée par le temps d'interaction, traduit sa capacité à identifier la nouveauté et donc comparer avec le profil d'objet précédent. Cette capacité fait appel à différentes régions cérébrales comme le cortex préfrontal, le cortex insulaire et le cortex perirhinal (BALDERAS *et al.*, 2008). Il apparaît que les performances à ce test sont dégradées suite à un stress aigu (LI *et al.*, 2012), chez des souris modèles de schizophrénie, des

troubles du spectre autistique, de la maladie de Parkinson ou bien de la MA (GRAYSON *et al.*, 2015).

La tâche est considérée comme indépendante de l'hippocampe mais son implication est débattue et semble surtout dépendre de la méthodologie employée, notamment en ce qui concerne le temps séparant la familiarisation et le test d'objets (COHEN & STACKMAN JR, 2015). En effet, l'hippocampe est fortement engagé dans la détection de la nouveauté et sa mémorisation (KNIGHT, 1996 ; LARKIN *et al.*, 2014) alors que son désengagement progressif au cours de la consolidation systémique nécessite du temps. De cette manière, un test réalisé tardivement après la phase de familiarisation engagera peu, voir pas l'hippocampe. De même, la répétition de la phase de familiarisation diminue l'aspect de nouveauté et désengage l'hippocampe de cette tâche.

Afin de cibler davantage l'hippocampe, un autre test dit de localisation d'objet permet d'investiguer la mémoire spatiale et sa consolidation (VOGEL-CIERNIA & WOOD, 2014). Le test consiste à familiariser la souris avec deux objets identiques et après un délai d'en déplacer un seul et analyser alors le temps d'exploration des deux objets. La difficulté du test peut être modulée par l'allongement du délai entre la familiarisation et le test, ainsi que par la distance de déplacement de l'objet. Seul la composante spatiale est modifiée, rendant ce test très spécifique de la fonction de l'hippocampe ciblant le gyrus denté (KESNER, 2013 ; HAINMUELLER & BARTOS, 2020) et la région CA1 (ASSINI *et al.*, 2009 ; HAETTIG *et al.*, 2013). Ainsi, il s'agit d'un test dont les performances sont retrouvées altérées suite à un stress aigu (LI *et al.*, 2012) ou une déprivation de sommeil (HECKMAN *et al.*, 2020), au cours de la neuroinflammation aiguë (JIANG *et al.*, 2019) et du vieillissement (WIMMER *et al.*, 2012), chez des souris modèles de la maladie de Parkinson (RIAL *et al.*, 2014) et de la MA (BEAUQUIS *et al.*, 2014). (Figure 5)

Ainsi, la plasticité représente une capacité d'adaptation aux conditions dans lequel évolue l'organisme. Cette plasticité se retrouve à l'échelle des synapses, des neurones et des réseaux entre les assemblées de neurones. Elle évolue au cours du temps et modifie les capacités cognitives de l'individu qui sont accessibles à l'expérimentation par exploration comportementale. Ces modifications dynamiques se retrouvent en conditions physiologiques et peuvent être altérées dans le cadre de pathologie. Se pose alors la question de savoir comment sont codés ces changements de réponse durables mais réversibles à l'échelle moléculaire. Il apparaît que la modulation de l'expression des gènes peut aussi être réalisée par des modifications non pas de leur structure mais de leur environnement (accessibilité, lisibilité par les acteurs de la transcription). C'est par exemple le cas pour la régulation dynamique du gène du BDNF où le site de liaison de CREB peut arborer des modifications durables mais réversibles inhibant sa liaison (YOSSIOFF *et al.*, 2008). Ces éléments relatifs à la notion d'épigénétique seront développés dans le chapitre suivant.

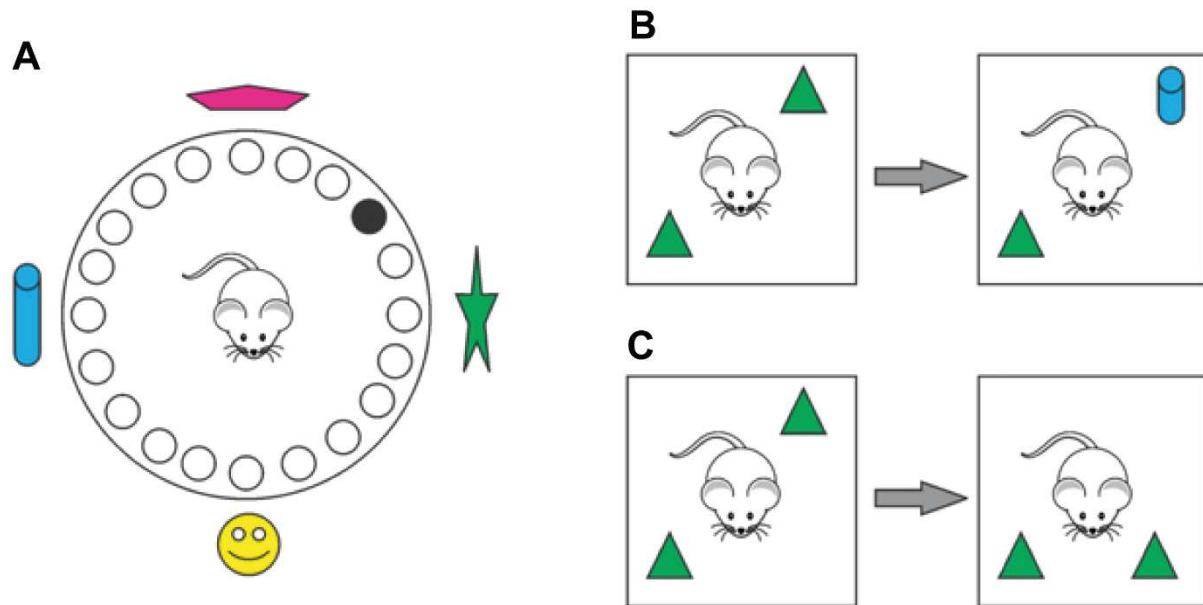


Figure 5 : L'exploration de la cognition chez la souris peut s'effectuer à l'aide de tests évaluant son comportement au cours d'une tâche ou dans un contexte précis.

A) Le labyrinthe de Barnes permet d'explorer la mémoire spatiale de référence chez le rongeur. Il s'agit d'une tâche consistant à s'orienter à l'aide d'indices visuels sur un plateau muni de trous afin de trouver celui donnant accès à une boîte située sous le plateau. B) Le test de reconnaissance d'objet nouveau permet d'explorer la mémoire générale de reconnaissance. Après habitude à 2 objets identiques, le rongeur est à nouveau mis en présence des objets suite à un délai où l'un des deux a été remplacé par un objet complètement différent. C) Le test de localisation d'objet permet d'explorer la mémoire spatiale. Après habitude à 2 objets identiques, le rongeur est à nouveau mis en présence des objets suite à un délai où l'un des deux a été déplacé. (Adapté de UJJAINWALA et al., 2019)

II. EPIGENETIQUE ET PLASTICITE NEURONALE

1. Structure de la chromatine et concept d'épigénétique

Au sein des cellules, toute l'information nécessaire au fonctionnement de la cellule est stockée dans l'ADN nucléaire localisé dans le noyau (ALBERTS et al., 2014.). L'information est codée par des combinaisons de 4 bases nucléiques élémentaires qui forment l'alphabet des cellules. Toute cette information représente un volume substantiel, c'est pourquoi l'ADN se retrouve compacté afin de pouvoir rentrer entièrement dans le noyau (ZOVKIC et al., 2013). Cette compaction est permise par l'association entre l'ADN et un octamère de protéines appelées histones autour duquel s'enroule l'ADN à la manière d'une bobine de fil ce qui forme le nucléosome. L'ADN enroulé de cette manière prend le nom de chromatine. Pour que l'ADN soit lu et son information utilisée, il doit être accessible aux acteurs dont c'est la mission tel que les facteurs de transcription et les polymérases. Cette accessibilité dépend de l'état de compaction de la chromatine : plus elle est compacte et moins l'ADN est accessible et donc lisible. La portion de génome accessible à un instant précis est évaluée à environ 3% des séquences ADN totales, ce qui souligne l'aspect très dynamique de l'état chromatinien (KLEMM et al., 2019). Ainsi, certains gènes souvent utilisés par la cellule

pour ses fonctions essentielles bénéficient d'un environnement décompacté alors que d'autres ne servent qu'à des moments clés comme au cours de l'embryogénèse ou de la différenciation cellulaire et restent en dehors de ces moments dans un état compacté, silencieux. Cette dynamique chromatinienne est permise par l'intervention de transcrits non codants, des modifications de base nucléique de l'ADN et des modifications post-traductionnelles des protéines histones. Il est important de noter que ces modifications ne changent pas l'information génétique comme le ferait une mutation mais en modifiant l'état de la chromatine, elles influencent l'expression des gènes et cela de manière dynamique. C'est le concept d'épigénétique. (Figure 6)

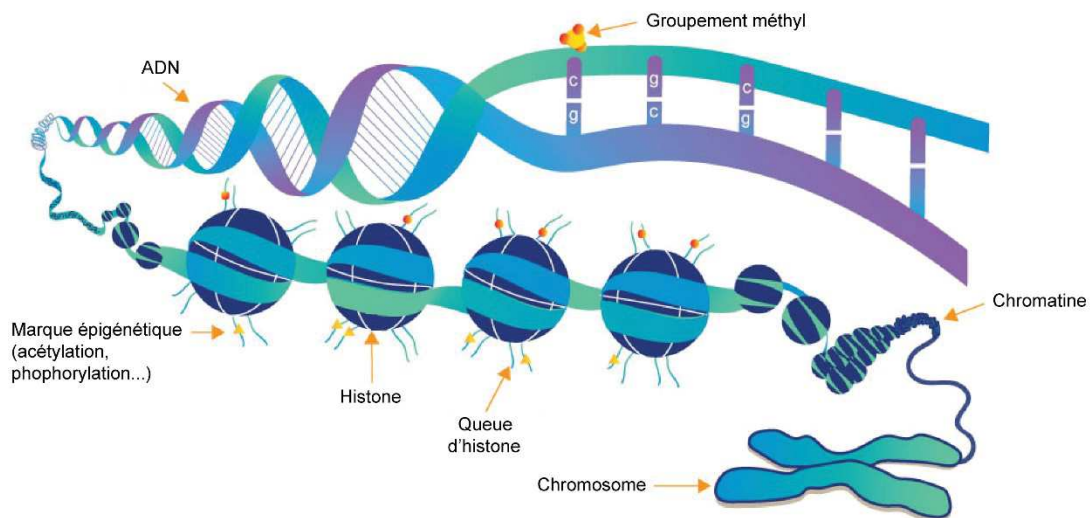


Figure 6 : L'ADN s'organise sous la forme de chromatine où se retrouvent des marques épigénétiques. (Suite de la légende à page suivante)

Schéma représentant l'ADN double brin enroulé sous forme de nucléosomes autour des histones. La méthylation de l'ADN se traduit par la présence d'un groupement méthyl au niveau d'une base cytosine. Les queues d'histones sont le lieu où s'établissent les modifications post-traductionnelles. (Adapté de <https://www.epigentek.com/catalog/images/headers/catdesc/dna-chromatin-histone.jpg>)

Parmi les ARN transcrits, tous ne sont pas traduits en protéines mais une partie exerce des activités biologiques en tant que tel (EDDY, 2001). C'est par exemple le cas des ARN ribosomiques et des ARN de transfert impliqués dans la traduction des protéines. D'autres possèdent des rôles régulateurs et en particulier les longs ARN non codants (lncRNA) et les micro ARN (miRNA) (WEI *et al.*, 2017). Par exemple, les lncRNA participent à modifier la topologie du génome, servent d'échafaudage pour recruter des protéines modulatrices à l'ADN, facilitant la régulation de l'activité transcriptionnelle (CLARK & BLACKSHAW, 2014). Egalement, au travers de l'appariement de bases, les miRNA exercent une régulation au niveau post-transcriptionnel en agissant sur les ARN messagers des protéines cibles qui se retrouvent ainsi moins traduites (LIU *et al.*, 2018). C'est par exemple le cas pour le BDNF avec le miRNA-206 (MIURA *et al.*, 2012).

Les modifications apposées sur les bases nucléiques de l'ADN modulent par leur présence l'accessibilité aux gènes pour les facteurs de transcription et leur activité transcriptionnelle en recrutant des protéines impliquées dans la répression génique. C'est le cas avec la méthylation qui consiste en un transfert d'un groupement méthyle sur une cytosine au sein d'une zone riche en cytosine et guanine (îlot CpG) formant alors une 5-méthyl-cytosine (MOORE *et al.*, 2013). La méthylation induit un changement de conformation de l'ADN que ne reconnaissent plus les facteurs de transcription et cela induit une répression transcriptionnelle (PROKHORTCHOUK & DEFOSSEZ, 2008). Il s'agit d'un mécanisme dynamique puisqu'il est par exemple modulé par des facteurs environnementaux tel que la nutrition ou l'activité physique (FRAGA *et al.*, 2005). La méthylation est aussi régulée par l'activité neuronale en réponse aux stimuli (OLIVEIRA, 2016). Il nécessite l'action d'enzymes de transfert appelées DNMT dont l'expression est réduite dans les cellules après leur différenciation. Alors que la méthylation de l'ADN est majoritairement associée à la répression transcriptionnelle, la dé-méthylation est associée à l'expression génique (BERGER, 2007). Par exemple, la régulation de l'expression du *Bdnf* dépend de la méthylation du début du gène. Cet état est influencé par l'activité neuronale qui induit sa dé-méthylation et sa transcription (AID *et al.*, 2007).

Enfin, les régions génomiques qui présentent de hauts niveaux de turn-over des nucléosomes sont enrichies en portions accessibles de la chromatine (KLEMM *et al.*, 2019) suggérant le rôle important joué par les histones dans l'épigénétique. C'est l'objet du prochain chapitre.

2. Les histones comme acteurs épigénétiques dans la plasticité neuronale

2.1 LES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES D'HISTONES

Les protéines histones appartenant au nucléosome ont la caractéristique d'avoir une queue à l'extrémité N-terminale sur laquelle se réalise des modifications post-traductionnelles (STRAHL & ALLIS, 2000). Ces modifications sont médiées par des enzymes capables d'apposer ou retirer des groupements méthylés, phosphorylés ou encore acétylés. L'étude de ces modifications a permis de constituer un répertoire appelé le code histone avec leurs effets prédits sur la chromatine et les protéines effectrices. Ce code change néanmoins en fonction du type cellulaire et en particulier en fonction de son statut répliatif.

La méthylation d'histone est souvent retrouvée au niveau des histones H3 et H4 en regard des résidus lysine (PETERSON & LANIEL, 2004). Ces méthylations peuvent, en fonction de leur situation, induire un état permissif ou répressif sur l'activité transcriptionnelle. De manière canonique, les marques méthylées H3K9, H3K27 et H4K20 favorisent la condensation de la chromatine alors que les marques H3K4 et H3K36 sont associées à un état actif. Au cours de la neurogénèse, le blocage de la triméthylation de H3K4 inhibe l'expression de gènes impliqués dans cette voie (ZHANG *et al.*, 2020).

La phosphorylation de l'histone H3 sur la sérine 10 est induite après stimulation de la cellule et favorise une décompaction de la chromatine qui promeut l'expression de gènes (CROSIO *et al.*, 2003).

Enfin, l'acétylation est l'une des marques les mieux caractérisées et est sous la dépendance des enzymes histones acetylases (HAT) et histones déacetylases (HDAC) ciblant les résidus lysine (GRÄFF & TSAI, 2013). De manière canonique, l'acétylation des résidus H3K9, K14 et H4K5, K8, K12, K16 sont associées à la décondensation de la chromatine. Logiquement, la désacétylation favorise la compaction et la répression. Par exemple, l'acétylation de l'histone H3 en regard du début du gène du BDNF augmente sa transcription dans l'aire tegmentale ventrale (SCHMIDT *et al.*, 2012).

Les modifications d'histones sont interdépendantes entre elles et interagissent avec les autres marques épigénétiques comme la méthylation de l'ADN avec pour conséquence un renforcement des effets activateurs ou répresseurs (SUGANUMA & WORKMAN, 2008). L'effet de ces modifications passe par des conséquences physico-chimiques (ANDREOLI & DEL RIO, 2014). Ainsi, la di- et tri-méthylation amènent à un encombrement stérique qui peut soit condenser davantage la chromatine ou la relâcher selon l'endroit où se trouve ces marques. L'acétylation des lysines les rend plus volumineuses et modifie leur propriété acido-basique. En réduisant la charge positive de la queue d'histone cela amoindrit la capacité d'interaction avec l'ADN chargé négativement et décondense la chromatine (SHAHBAZIAN & GRUNSTEIN, 2007). La phosphorylation module la charge électrostatique et majore les propriétés acides ce qui induit une perte de propriété lipophile et finalement une augmentation de l'encombrement stérique qui relâche la chromatine. La modélisation de ces conséquences reste encore complexe, en particulier dans le cadre des modifications bistables où le même nucléosome porte les modifications H3K4Me3 permissive et H3K27Me3 répressive qui font probablement intervenir en parallèle d'autres mécanismes fonctionnels (KU *et al.*, 2013).

2.2 L'APPRENTISSAGE ET LA MEMOIRE MODIFIENT L'EPIGENETIQUE NEURONALE

Dans les neurones, les connaissances concernant l'épigénétique et la régulation chromatinienne sont relativement récentes par rapport à ce qui est connu dans les cellules mitotiques (RICCIO, 2010). Les modifications post-traductionnelles des histones et en particulier les acétylations sont des éléments qui ont été davantage caractérisés. En effet, il a été montré que l'inhibition des HDAC favorisait la formation de la mémoire et la LTP (LEVENSON *et al.*, 2004). De manière générale, il a été montré que la perturbation des mécanismes moléculaires régulant les modifications post-traductionnelles des histones a des conséquences délétères sur la fonction cognitive associant des altérations des performances d'apprentissage, de mémoire et de LTP (DAY & SWEATT, 2011). Il en est de même pour la méthylation de l'ADN (DAY & SWEATT, 2010) puisque la perte des enzymes impliquées dans ce phénomène se traduit par des troubles de la mémoire (FENG *et al.*, 2010). Ainsi, l'épigénétique neuronale est connue pour impacter de manière critique la mémoire et la cognition.

A l'inverse, l'activité neuronale retrouvée au cours d'activités cognitives induit des modifications de la chromatine (SU *et al.*, 2017). L'activation des NMDA-R et la voie ERK/MAPK engagées dans les processus cognitifs induisent la phosphorylation de H3 (LEVENSON *et al.*, 2004). L'induction de la LTP dans le PFC médial produit de profondes modifications des acteurs épigénétiques et par exemple au niveau du gène du BDNF (SUI *et al.*, 2012). La stimulation neuronale augmente l'acétylation des marques H3K14 et H3S10 au niveau de l'hippocampe des souris (CROSIO *et al.*, 2003). L'activité neuronale peut également agir sur les acteurs enzymatiques. La stimulation du neurone avec du BDNF induit la modification post-traductionnelle de l'enzyme HDAC2 qui favorise ainsi l'acétylation des histones (NOTT *et al.*, 2008). Ainsi, la formation de la mémoire suite à l'activité neuronale impacte l'épigénétique (GRÄFF & TSAI, 2013).

Les modifications et acteurs épigénétiques se retrouvent essentiellement au niveau des nucléosomes présents à proximité du début du gène, où se fixent les facteurs de transcription, appelé le promoteur du gène (HENIKOFF, 2008) ou au niveau du corps du gène (SCHMAUSS, 2017).

Les modifications épigénétiques observées au cours des tests comportementaux sont dynamiques. Ainsi, l'augmentation de l'expression de la DNMT est associée à une rapide et transitoire méthylation de l'ADN permettant de réprimer l'expression de certains gènes défavorable au processus de mémoire (MILLER & SWEATT, 2007). Cette méthylation répressive étant transitoire, cela permet par la suite l'expression de gènes impliqués dans la formation de la mémoire. Egalement, suite à un conditionnement à la peur, des marques comme H3K4Me3 et des modifications de la méthylation de l'ADN avec liaison de MeCP2 sont retrouvées de manière transitoire dans l'hippocampe des souris (GUPTA *et al.*, 2010).

2.3 EXEMPLE DE PATHOLOGIES DE L'EPIGENETIQUE NEURONALE

L'épigénétique neuronale peut également se retrouver dérégulée au cours de pathologies ou être même la source de la maladie. Au cours du développement où l'activité transcriptionnelle doit d'être finement régulée, les troubles de l'épigénétique ont de graves conséquences. Le syndrome de Rett est une pathologie neurodéveloppementale caractérisée par la mutation de MeCP2, une protéine d'assemblage pour des complexes répressifs qui déposent des résidus méthylés sur l'ADN. Dans cette maladie, l'ADN est anormalement déméthylé et les histones se retrouvent hyper-acétylées ce qui favorise l'expression de gènes normalement réprimés (CHAHROUR & ZOGHBI, 2007). Egalement, le syndrome de Rubinstein-Taybi est une maladie génétique caractérisée par un retard mental et des anomalies physiques qui sont due à la mutation de la protéine CBP qui lie CREB et possède une activité HAT (HALLAM & BOURTCHOULADZE, 2006). Ainsi, cela se traduit par une perte de fonction et une faible acétylation des histones. Les modèles souris de la maladie présentent des troubles de la mémoire et de la LTP qui sont améliorés par des inhibiteurs de HDACs (ALARCÓN *et al.*, 2004). Il apparait également une forte association entre des perturbations de l'acétylation de H3K27 et les troubles du spectre autistique (SUN *et al.*, 2016). De même entre les troubles de la méthylation du

gène du récepteur au peptide vasoactif intestinal de type 2 (VIPR2) et les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (WILMOT *et al.*, 2016).

Les maladies neurodégénératives sont aussi caractérisées par des dérégulation épigénétiques. Les mutations de protéine Huntingtin au cours de la maladie de Huntington sont associées à de multiples dérégulations épigénétiques ciblant les histones comme l'ADN (BONNAUD *et al.*, 2016). Des troubles de la méthylation sont également retrouvés dans le cadre de la maladie de Parkinson. Le gène SNCA codant pour l'alpha synucléine impliquée dans la maladie est retrouvé hypométhylé (JOWAED *et al.*, 2010) et il apparait que l'alpha synucléine séquestre la DNMT1 dans le cytoplasme favorisant l'hypométhylation dans le cadre de la maladie de Parkinson et de celle à corps de Lewy (DESPLATS *et al.*, 2011). Au cours de la MA, il est observé une diminution de la méthylation de l'ADN et une dérégulation de l'acétylation des histones (MASTROENI *et al.*, 2011). L'utilisation d'inhibiteur de la HDAC2 améliore les capacités cognitives chez des souris modèles de la MA (GRÄFF *et al.*, 2012).

Dans des maladies sporadiques chez l'adulte, il est notamment retrouvé une hyper méthylation du génome dans le cadre de l'épilepsie dans des modèles de rat épileptiques chroniques suggérant une dérégulation de ce mécanisme (KOBOW *et al.*, 2013). Il semble que l'augmentation de la méthylation de l'ADN soit important pour le maintien de l'expression génique au cours du vieillissement (HERNANDEZ *et al.*, 2011). Dans le même temps, les troubles de la mémoire apparaissent associés à des troubles de la plasticité chromatinienne et en particulier une dérégulation de l'acétylation K4K12 qui perturbe la consolidation (PELEG *et al.*, 2010).

Alors que les mécanismes épigénétiques participent à la fonction neuronale et soutiennent les processus de formation de la mémoire, leur dérégulation s'associe à de multiples pathologies perturbant les fonctions cognitives. De manière générale, les modifications épigénétiques doivent répondre à une séquence précise qui, si elle est altérée quantitativement ou temporellement, conduit nécessairement à des troubles cognitifs. Les marques épigénétiques sont également des reflets du fonctionnement cellulaire qui peuvent permettre l'étude de processus épigénétiques encore mal compris tel que la réponse aux cassures de l'ADN.

3. Les cassures double-brin, de nouveaux acteurs épigénétiques

3.1. LES CASSURES DOUBLE BRIN DE L'ADN, DE LA GENERATION A LA REPARATION

3.1.1. Formation, détection et réparation

Au sein de la cellule, l'ADN est constamment exposé à son environnement et subit des contraintes susceptibles de dégrader sa structure. Étant formé de deux brins montés en hélice, des cassures peuvent survenir et intéresser un seul ou les deux brins. Il est admis qu'une cellule du corps humain subit environ 10 000 lésions de l'ADN par jour (JACKSON & BARTEK, 2009) dont environ 50 cassures double-brin spontanées par jour et par cellule somatique (VILENCHIK & KNUDSON, 2003). Une cassure simple-brin persistant dans le temps peut évoluer en cassure double-brin (CDB). Les causes de ces cassures peuvent être liées à des processus physiologiques endogènes

comme la réplication de l'ADN ou pendant des phénomènes de relâchement topologiques de la chromatine liés aux enzymes topoisomérases qui induisent des cassures transitoires (POMMIER, 1993). Des éléments exogènes comme les radiations ionisantes ou des éléments chimiques tel que les intercalants, alkylants ou crosslinkers utilisés dans le traitement des cancers ont pour but d'induire ces cassures (ESPINOSA *et al.*, 2003). Des phénomènes internes peuvent participer et favoriser la survenue de tels événements. Les cellules vivantes produisent en continu des espèces réactives de l'oxygène (ROS) à la suite de réaction biochimiques dans le cadre du métabolisme et de la respiration cellulaire. Ces ROS oxydent l'ADN et inactivent les enzymes antioxydantes. Ils oxydent également les phospholipides ce qui induit la production de lipides hydroperoxydés impliqués dans la formation d'aldéhydes qui sont des crosslinkers pour l'ADN. D'autres radicaux libres comme les espèces réactives carbonées faisant suite à la peroxydation des lipides et aux phénomènes de glycation ciblent et endommagent l'ADN (JACKSON & BARTEK, 2009). La nourriture participe également en apportant des contaminants comme des toxines (aflatoxines par exemple) ou des réactifs chimiques (les amines hétérocycliques de la nourriture trop cuite par exemple). Enfin, les infections, par des virus notamment peuvent entraîner des CDB (SKALKA & KATZ, 2005 ; HU *et al.*, 2019 ; MARTY *et al.*, 2022).

Une fois la CDB formée, le rôle des acteurs de la détection des dommages à l'ADN est fondamental pour mettre en place les conditions et les mécanismes de réparation (SORIA *et al.*, 2012). Les premiers acteurs de la réparation impliqués appartiennent au complexe MRN (MRE11, RAD50 et NBS1) qui ont pour mission de recruter et activer la kinase ATM impliquée dans la phosphorylation de nombreuses protéines aussi bien du cycle cellulaire que de la réparation des dommages à l'ADN (LAVIN, 2008). L'une des premières modifications de la chromatine observée de manière précoce est la phosphorylation par ATM de la sérine 129 de la queue du variant d'histone H2A.X appelé alors γ H2A.X (ROGAKOU *et al.*, 1998). Ce phénomène apparaît spécifique des cassures double-brin de l'ADN (ISMAIL & HENDZEL, 2008). Cette phosphorylation s'étend sur les H2A.X suivant du génome jusqu'à 1 megabase de part et d'autre de la CDB permettant l'amplification du signal et sa meilleure détection par la cellule (SHROFF *et al.*, 2004). Bien que la phosphorylation d'histone participe d'un point de vue physico-chimique au relâchement de la chromatine, cela ne semble être le cas concernant γ H2A.X qui n'affecterait pas directement la structure de la chromatine (FINK *et al.*, 2007). Cependant, l'acétylation des histones H2A et H4, par des HAT recrutées par les facteurs de la détection de la cassure dont γ H2A.X, au niveau du site de CDB facilitent la décondensation et un état relaxé et accessible de chromatine (KRUHLAK *et al.*, 2006). De plus, il apparaît que la dynamique de γ H2A.X dépend de l'état de la chromatine et serait moins efficace au niveau de la chromatine condensée, ce qui limiterait l'extension de son signal (KIM *et al.*, 2007). Cet étalement dépend évidemment aussi de la fréquence avec laquelle ce variant d'histone est présent sur la portion de chromatine concernée (SAVIC *et al.*, 2009) car en effet, H2A.X représente entre 2 et 20% du total des variants H2A selon les cellules (ROGAKOU *et al.*, 1998). γ -H2A.X sert alors de plateforme d'assemblage pour le recrutement d'autres facteurs de détection et d'orientation de voie de réparation de la cassure, comme 53BP1, des facteurs de régulation du cycle cellulaire, de réparation et des complexes de remodelage de la chromatine (VAN ATTIKUM & GASSER, 2005). De cette manière,

γ -H2A.X participe à la stabilité du foyer de cassure permettant de conserver à proximité les extrémités libérées de la cassure pendant le phénomène de réparation (ÜNAL *et al.*, 2004). Par la suite, le recrutement de RNF8 permet la polyubiquitination de γ -H2A.X et l'ubiquitination de la chromatine jusqu'à 10 kilobases du site de cassure (XU *et al.*, 2010). Ce faisant, RNF8 permet l'accumulation locale des facteurs de réparation du complexe MRN et BRCA1 (BOTUYAN *et al.*, 2006 ; KOLAS *et al.*, 2007 ; SOBHIAN *et al.*, 2007).

Afin de correctement réparer les CDB, la cellule possède différents mécanismes de réparation qui permettent de répondre de manière robuste aux différentes situations rencontrées puisque les extrémités ne sont pas nécessairement congruentes et les contextes variables (WYMAN & KANAAR, 2006). Tout au long du cycle cellulaire et de sa vie, la cellule peut avoir recours à la voie de jonction des extrémités non homologues (NHEJ) qui se chargerait simplement d'attacher et lier entre elles les extrémités de la CDB (CHIRUVELLA *et al.*, 2013). De cette manière, peu importe que les extrémités soient endommagées au niveau des nucléotides ou qu'il y en ait peu de manquant. Dans ce cas, une perte d'information génétique et à des mutations pourraient en résulter. Dans le cas où l'ADN est présent en double exemplaire, c'est à dire au cours de la mitose (2 chromatides), la cellule peut utiliser une chromatide comme copie modèle pour réparer fidèlement la lésion sur l'autre chromatide par recombinaison homologue (HR). Cela implique que la cellule soit impérativement en phase S ou G2 concernant le cycle cellulaire où la réplication de l'ADN donne accès à l'autre chromatide. Cette voie nécessite la dégradation et la résection des extrémités de la CDB jusqu'à plusieurs centaines de nucléotides. Une fois la résection engagée, seule la voie de réparation par HR devient possible (CHAPMAN *et al.*, 2012) car la distance générée entre les extrémités devient incompatible avec un alignement précis de ces dernières (DALEY *et al.*, 2005). La voie HR est la seule voie de réparation capable de restaurer la séquence ADN d'origine au niveau du site de la CDB, ce qui fait d'elle une voie conservatrice par nature.

Il semblerait que la voie NHEJ soit souvent la première recrutée (SHAHAR *et al.*, 2012). Elle est plus rapide que la voie HR et compte pour environ 75% des réparations (MAO *et al.*, 2008). En tant que voie majoritaire de réparation, il semblerait que des mécanismes de "fidélité" dans la réparation des brins permettent de conserver l'information génétique au cours de la NHEJ, pour en faire finalement une voie moins délétère que perçue précédemment. En revanche, ces mécanismes de fidélité ne sont pas encore bien compris. Cependant, le choix de la voie dépend du cycle cellulaire et particulièrement de la phase dans laquelle se trouve la cellule (KARANAM *et al.*, 2012). La présence du cycle cellulaire oriente donc vers la voie HR qui est majoritaire chez les cellules souches alors que la NHEJ est plus fréquente dans les cellules différenciées (MUJOO *et al.*, 2017). De même, l'origine et la nature de la cassure influencent le choix de la voie puisque les structures complexes ou trop altérées nécessitent un processus incompatible avec la NHEJ qui répare des cassures aux extrémités peu complexes (REYNOLDS *et al.*, 2012). De plus, l'efficacité de la voie NHEJ diminue au cours du vieillissement (VAIDYA *et al.*, 2014). D'autres voies de réparation alternatives à ces 2 voies canoniques existent mais sortent du cadre de ce travail de thèse (SCULLY *et al.*, 2019).

Au niveau des acteurs moléculaires, BRCA1 est une E3 ubiquitine ligase impliquée dans la réparation des CDB au sein de la voie HR et donc dans les cellules mitotiques (ALLI & FORD, 2015). Parce que ses mutations sont impliquées dans la physiopathologie de cancers hormonodépendants, en particulier des seins et des ovaires, elle est considérée comme une protéine suppressive de tumeur. Au cours de la réparation des CDB, elle est impliquée dans la résection des nucléotides et dans la protection de la fourche de réplication contre la dégradation par les nucléases (QUINET *et al.*, 2017). BRCA1 et ses protéines associées sont considérées comme des antagonistes d'autres protéines engagées dans l'autre voie de réparation (TARSOUNAS & SUNG, 2020). Un autre acteur est la protéine 53BP1 impliquée dans la voie NHEJ, qui ne possède pas d'activité enzymatique mais de nombreuses surfaces d'interactions qui en font un nœud important dans la réponse aux cassures et jouant le rôle d'échafaudage pour le recrutement des protéines de réparation (PANIER & BOULTON, 2014). Elle aussi est considérée comme une protéine suppressive de tumeur. Elle agit comme signal de checkpoint pour la progression du cycle cellulaire et amplifie l'action d'ATM. Ainsi, 53BP1 aurait pour fonction au niveau des CDB d'inhiber la résection des extrémités et ainsi favoriser la réparation par la voie NHEJ (BUNTING *et al.*, 2010). Ainsi, il est observé de manière canonique un antagonisme entre les voies HR et NHEJ ainsi qu'entre les protéines BRCA1 et 53BP1 respectivement. Néanmoins, il apparaît de plus en plus d'éléments qui suggèrent la participation de BRCA1 dans la voie NHEJ en favorisant des réparations précises de l'ADN et donc son rôle potentiel dans les cellules post-mitotiques (JIANG *et al.*, 2013 ; SAHA & DAVIS, 2016). (Figure 7)

Une fois la CDB réparée, la chromatine nécessite de retrouver son état antérieur et pour cela les marques post-traductionnelles utilisées pour l'accessibilité à la zone de la CDB et le recrutement des acteurs doivent être retirées. Ainsi, γ -H2A.X qui entourait et signalait la CDB est inactivé soit par déphosphorylation (CHOWDHURY *et al.*, 2005) soit est éliminé et remplacé par un autre variant au sein des nucléosomes (SAVIC *et al.*, 2009). Il semblerait que ce choix dépend de la proximité de H2A.X par rapport au site de CDB où la déphosphorylation serait privilégiée pour les histones éloignés.

3.1.2. Les rôles pathologiques des cassures double brin de l'ADN

Par leur nature, les CDB sont des événements potentiellement extrêmement délétères. La rupture de la continuité de l'ADN qu'elles entraînent compromet fortement l'intégrité de l'information génétique. Elles sont à ce titre considérées comme les lésions les plus graves et dangereuses pour la cellule (KHANNA & JACKSON, 2001). Ce sont des événements fondamentaux dans la genèse de cancers à cause de leur capacité à induire des mutations sur les nucléotides à proximité du site de cassure ce qui aboutit à la perversion de l'information génétique concernée. D'autre part, l'extrémité libre du double brin peut être raccordée avec un brin d'ADN différent voir un autre chromosome qui, dans ce cadre de recombinaison illégitime, aboutit à la formation d'aberrations chromosomiques de type translocation. Les extrémités libres des chromosomes appelées télomères sont des points chauds impliqués dans ses événements (BAILEY *et al.*, 2004).

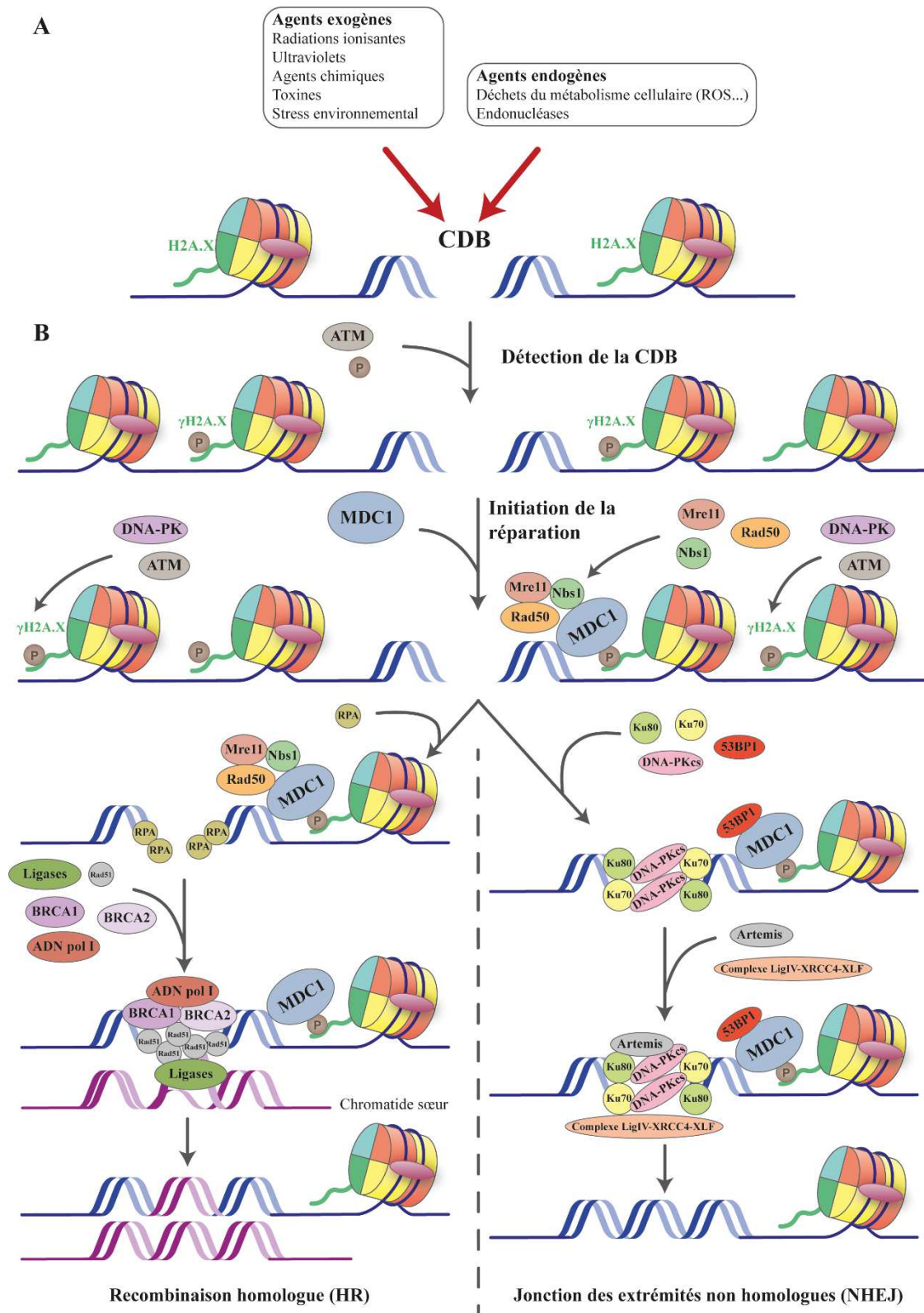


Figure 7 : Schéma simplifié des mécanismes et facteurs impliqués dans l'initiation, la détection et la réparation des cassures double-brin dans l'ADN.

(A) Agents endogènes ou exogènes pouvant causer des CDB dans l'ADN. (B) Représentation simplifiée des principales étapes et acteurs des deux voies majoritaires de réparation des CDB en cellules mitotiques (HR) ou mises en quiescence (NHEJ). (Issue de la thèse de doctorat de Florent MARTY, 2021)

L'accumulation de CDB, leur défaut de réparation ou leur impact sur des gènes fondamentaux pour la survie cellulaire conduit généralement à l'apoptose de la cellule (RICH *et al.*, 2000).

Néanmoins, les CDB ne sont pas uniquement nocives puisqu'elles participent à la physiologie à des moments clés du développement et fonctionnement de la cellule.

3.1.3. Rôle physiologiques des cassures double brin de l'ADN

La formation de CDB peut s'observer au cours de la vie de la cellule et se réaliser dans un cadre contrôlé différent des conditions involontaires pathologiques.

Au cours de la méiose, l'action de la topoisomérase II SPO11 sur la chromatine au cours de l'étape de réplication de l'ADN génère des CDB (INAGAKI *et al.*, 2010). Ces cassures permettent à ce moment la formation d'appariements entre les chromosomes homologues (crossing over) et l'échange de matériel génétique par réplication conjointe avec d'autres sites de cassures par RH, ce qui participe au brassage allélique et donc à la diversité génétique des individus.

Concernant la maturation du récepteur TCR des lymphocytes T et le changement de classe des immunoglobulines chez les lymphocytes B, les CDB jouent un rôle essentiel (SOULAS-SPRAUEL *et al.*, 2007). Pour répondre efficacement contre les pathogènes, les lymphocytes utilisent des récepteurs antigéniques spécialisés impliquant donc d'avoir un répertoire suffisamment large pour couvrir les nombreuses possibilités. Le développement de cette diversité est assurée par le processus de recombinaison V(D)J qui est un réarrangement somatique de l'ADN nécessitant la formation de CDB via les recombinases RAG-1 et 2 à proximité des gènes Variable (V), Diversity (D) et Joining (J). De cette manière, le réarrangement des fragments permet l'émergence de multiples variants combinatoires qui diversifie la réponse immunitaire en enrichissant le répertoire des lymphocytes et optimise l'immunité adaptative. Les CDB sont ici réparées par la voie NHEJ (ARYA & BASSING, 2017).

Au cours de la transcription comme de la réplication, la chromatine doit être décompactée et les deux brins d'ADN séparés afin de permettre l'accès aux acteurs moléculaires. Ainsi, l'ADN s'organise sous la forme de structures plus instables et fragiles. Les contraintes physiques associées à la transcription et la réplication et l'action de certains acteurs favorisent l'émergence de CDB. Au cours de la transcription se forme des structures appelées R-Loops qui sont des hybrides ADN:ARN à triple brins liés au passage de l'ARN polymérase qui combine l'ARN naissant avec le brin d'ADN modèle (SKOURTI-STATHAKI & PROUDFOOT, 2014). Leur accumulation est associée à la formation de CDB puisque cela expose le brin d'ADN célibataire qui devient plus vulnérable aux endonucléases par exemple et entraîne alors un effondrement de la fourche de réplication avec la formation d'une CDB. De même, au niveau de séquences riches en G-C, des appariements sur le brin célibataire peuvent former des structures secondaires appelées G-quadruplex qui freinent la progression de la fourche, entraînent une persistance de la R-Loop et donc une instabilité génomique menant aux CDB (BOCHMAN *et al.*, 2012). Toujours au cours de la transcription, les contraintes physiques appliquées sur l'ADN pour se déenrouler et

s'ouvrir finissent par s'opposer à la progression de la fourche et donc l'élongation de l'ARN. Afin de lutter contre ce phénomène, des enzymes ont pour mission de corriger ces contraintes topologiques de torsion. La topoisomérase II beta dirige la formation de CDB afin de réduire le stress topologique et permettre la progression de la transcription en limitant les temps de pause (GARCÍA-MUSE & AGUILERA, 2016). Alors que la machinerie de topoisomérase lui permet de réparer efficacement ses CDB, son blocage ou la perturbation de sa fonction re-ligase sont associés à une augmentation du nombre de CDB qui sont alors pris en charge par NHEJ (MORIMOTO *et al.*, 2019).

Ainsi les CDB sont également des événements physiologiques qui surviennent au cours de la vie de la cellule et de récents travaux ont montré que ce type de cassures participait particulièrement au fonctionnement neuronal. (Figure 8)

3.2. UN ROLE DANS LE FONCTIONNEMENT DES NEURONES

3.2.1. Les cassures double-brin dans les neurones

Les neurones étant des cellules post-mitotiques, qui ne se divisent plus, n'ont pas besoin de synthétiser/dupliquer leur l'ADN. Jusqu'à récemment, les CDB neuronales étaient associées à un phénomène dégénératif lié à la sénescence cellulaire et à l'apoptose (JURK *et al.*, 2012). Or, il apparaît qu'au cours de sa vie le neurone présente de manière physiologique ce type de cassures à plusieurs reprises.

Pendant la neurogénèse fœtale, l'importante réplication de l'ADN et du stress oxydatif lié au métabolisme amène la formation fréquente de CDB (ALT & SCHWER, 2018). Ces CDB sont suspectées de jouer un rôle dans le mosaïsme somatique retrouvé à l'âge adulte entre les neurones (MCCONNELL *et al.*, 2017). Au stade de cellule souche, la topoisomérase II beta se retrouve préférentiellement au niveau de promoteurs de gènes situés dans des régions régulatrices impliquées dans la transition entre progéniteurs neuronaux et neurones (TIWARI *et al.*, 2012). Les CDB résultants sont alors impliqués dans la sortie du cycle cellulaire et la différenciation neuronale (FERNANDO *et al.*, 2011).

Dans le neurone mature, il a été observé que la stimulation de l'activité par le NMDA induit la formation de CDB in vitro (CROWE *et al.*, 2006). Cette association est également retrouvée lors de la stimulation in vivo chez la souris via des approches optogénétiques ou tout simplement par des comportements naturels comme l'exploration d'un nouvel environnement (SUBERBIELLE *et al.*, 2013). Ces CDB se réparent spontanément en 4h in vitro ou en 24h in vivo. Elles seraient alors induites par le fonctionnement de la topoisomérase II beta qui, en se liant aux promoteurs des gènes IEG, générerait les CDB lors de la résolution rapide des contraintes topologiques en réponse à l'activité neuronale (MADABHUSHI *et al.*, 2015). La topoisomérase interagit également avec des acteurs de l'organisation topologique du génome comme la cohésine et le CTCF, ce qui suggère qu'elle pourrait participer à un remodelage de la chromatine favorisant l'expression de gènes (UUSKÜLA-REIMAND *et al.*, 2016).

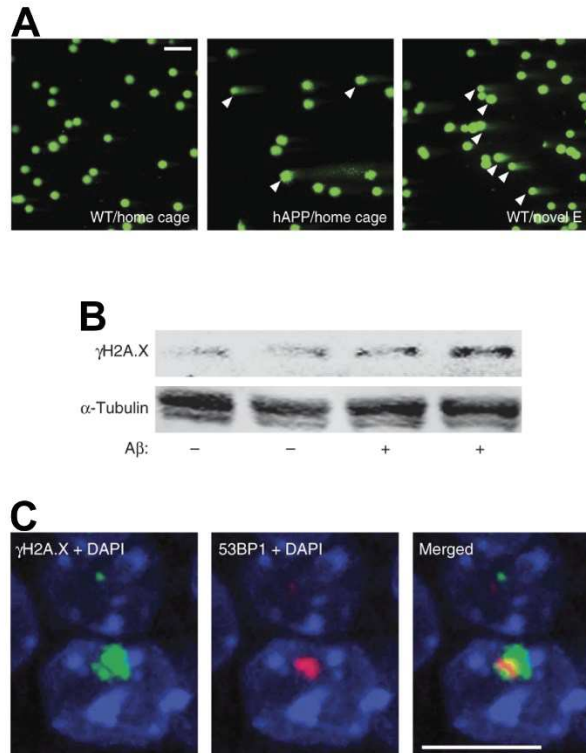


Figure 8 : La mise en évidence des cassures double brin de l'ADN dans les neurones peut se faire à l'aide de différentes techniques.

A) Exemple d'analyse par Comet Assay de la fragmentation de l'ADN marqué de manière fluorescente dans les neurones issus de souris de différentes conditions expérimentales au microscope à fluorescence. Le Comet Assay permet d'observer la fragmentation de l'ADN en plaçant les neurones dans un gel soumis à un champ électrique où l'ADN présentant des cassures migre en dehors du noyau. La condition de pH neutre permet d'être spécifique des CDB. Les neurones ayant un ADN fragmenté par des CDB présentent une trainée appelée queue de comète. Cette approche n'est pas spécifique des populations neuronales lorsqu'issue d'un tissu. B) Exemple d'analyse par western blot d'extraits de culture de neurones exposés ou non à la protéine l'amyloïde bêta. L'analyse par Western Blot d'extraits cellulaires de neurones permet de mettre en évidence les variations de quantité de CDB à l'aide des niveaux protéiques de γ H2A.X comparativement au niveau d'une protéine endogène. Cette approche n'est pas spécifique des neurones lors de l'analyse d'échantillons issus d'un tissu. C) Exemple d'analyse de marquages immunofluorescents du noyau (DAPI, bleu), de foyer γ H2A.X (vert) et de foyer 53BP1 (rouge) dans les neurones observés au microscope confocale. Les CDB sont caractérisées par la présence de γ H2A.X et 53BP1 qui forment des foyer en s'accumulant tous deux au niveau du site de cassure (image Merged). L'observation de ces marquages permet d'identifier à la fois les neurones qui présentent des CDB et leur nombre. (Adapté de SUBERBIELLE *et al.*, 2013)

La topoisomérase II beta est déjà connue pour être impliquée dans la transcription induite par l'activité suite à des stimuli physiologiques comme des hormones, des neuromédiateurs, des métabolites ou du sérum (MORIMOTO *et al.*, 2019). En effet, dans le neurone, la formation de CDB par la topoisomérase facilite l'expression des IEG (MADABHUSHI *et al.*, 2015) et ces IEG encodent pour des facteurs de transcription impliqués dans l'apprentissage et la mémoire (WEST & GREENBERG, 2011). Voilà qui permet de mieux comprendre l'implication observée de la formation de ces CDB dans les processus de mémoire (SUBERBIELLE *et al.*, 2013). Enfin, en plus de la topoisomérase, l'endonucléase Spo11 connue pour induire des CDB

pendant la méiose est retrouvée augmentée suite à l'activité neuronale et pourrait contribuer à la formation CDB dans le neurone (SUBERBIELLE *et al.*, 2013).

Le fait que les CDB surviennent au niveaux des promoteurs de gènes et que cela induit le déclenchement de l'expression de ces gènes apparaît surprenant. Il est généralement admis dans les cellules mitotiques que la conséquence de la production de CDB au niveau de gènes actifs est la rapide extinction des mécanismes de transcription au niveau du site de cassure (D'ALESSANDRO & DI FAGAGNA, 2017). Cette réaction de pause est associée à l'achèvement de la réparation de la zone endommagée suggérant donc un état favorable pour l'activité de réparation. Par exemple, dans des cellules mitotiques, la récupération de l'activité transcriptionnelle suite à la CDB se fait environ 2h après la formation de la cassure (SHANBHAG *et al.*, 2010). Par la suite, l'activité transcriptionnelle étant nécessaire au maintien de la physiologie cellulaire, elle retrouve rapidement son état antérieur dans les cellules non mitotiques suggérant la restauration des informations épigénétiques nécessaires (KIM *et al.*, 2016).

Le neurone, en tant que cellule post-mitotique, présente des caractéristiques qui le distinguent des cellules mitotiques. Il apparaît donc que les CDB ne sont pas uniquement néfastes pour le neurone mais participent à sa physiologie. Cela reste a priori vrai lorsqu'elles ne sont pas persistantes.

3.2.2. La réparation des cassures double-brin dans les neurones et la participation de BRCA1

Après leur formation, les CDB ont vocation à être réparées afin de ne pas devenir délétères. En tant que cellules post-mitotiques, les neurones ne peuvent utiliser la voie HR puisqu'ils ne possèdent pas de chromatide en double exemplaire. La réponse aux CDB serait donc orientée par défaut vers la voie NHEJ qui est confirmé par l'intervention de 53BP1 sur les sites de cassure (SUBERBIELLE *et al.*, 2013). De plus, les conséquences de l'inhibition de l'enzyme DNA-PK impliquée dans la voie NHEJ suggère que c'est cette voie qui est utilisée par le neurone pour réparer ses CDB (MADABHUSHI *et al.*, 2015).

De manière surprenante, l'intervention de BRCA1 dans la réparation des CDB pourrait être associée à la voie NHEJ (JIANG *et al.*, 2013) et BRCA1 semble impliqué dans la régulation de la transcription de gènes inductible suite à la stimulation en relation avec la topoisomérase 2 beta (BUNCH *et al.*, 2021). Cette implication de BRCA1 dans la NHEJ a aussi été observée dans les neurones (XU *et al.*, 2018). Il a été montré que sa diminution dans les neurones est associée de manière causale à l'accumulation des CDB induites par l'activité neuronale (SUBERBIELLE *et al.*, 2015). De manière intéressante, alors que l'activation des récepteurs synaptiques au NMDA induit des CDB dans les neurones, cela entraîne aussi une augmentation du niveau de BRCA1. La surexpression *in vitro* de BRCA1 dans les neurones permet de limiter les conséquences d'agents toxiques entraînant des CDB, montrant son rôle dans la maintenance de l'intégrité de l'ADN neuronal (MORUNO-MANCHON *et al.*, 2017).

La participation de BRCA1 dans la réparation des CDB est également retrouvée dans les neurones périphériques (KRISHNAN *et al.*, 2018).

Une hypothèse qui permettrait de réconcilier l'association BRCA1/voie HR et la réparation des CDB dans les neurones passerait par l'ARN. En effet, les gènes actifs subissant les CDB présentent des patterns chromatinien spécifiques associés avec une importante production d'ARN. Or, il a été suggéré que dans certains cas l'ARN puisse servir de modèle dans le cadre d'une réparation par la voie HR (MEERS *et al.*, 2016). Cependant, ce mécanisme n'a encore été observé que chez les modèles levure et drosophile.

3.3 LES CASSURES DOUBLE-BRIN NEURONALES EN CONDITIONS PATHOLOGIQUES

La présence de CDB apparaît donc cohérente avec la physiologie du neurone mais peut également mener à des dysfonctionnements, en particulier lors de leur accumulation. Les souris jeunes nourries avec un régime riche graisse présentent rapidement une augmentation des niveaux de CDB dans les neurones suggérant l'impact du déséquilibre alimentaire sur les neurones (YU *et al.*, 2018). Il est observé une augmentation des CDB dans les modèles murins de maladies génétiques comme celle affectant la protéine ATM ou encore MRE11 impliqués dans la signalisation/réparation des dommages à l'ADN (SHULL *et al.*, 2009).

Les neurones présentent aussi une augmentation des niveaux de CDB au cours d'infections virales comme le virus de Borna (MARTY *et al.*, 2022) et le virus Herpes simplex de type 1 (HU *et al.*, 2019).

Au cours du vieillissement, les neurones montrent une augmentation des niveaux de CDB (LU *et al.* 2004 ; LÓPEZ-OTÍN *et al.*, 2013) associée à des troubles de la réparation qui favorisent les mutations (VIJG & SUH, 2013). Ces cassures s'accumulent également anormalement au cours de maladies neurodégénératives. Les anomalies de la protéine TDP-43 (liant les hybrides ADN:ARN) dans la sclérose latérale amyotrophique perturbe les mécanismes de réparation des CDB dans les neurones moteurs facilitant alors leur accumulation et leur mort par apoptose (MITRA *et al.*, 2019). Dans les formes familiales de cette maladie où est observé une mutation de la protéine FUS impliquée dans la signalisation et la réparation, il est retrouvé une instabilité du génome avec une augmentation des CDB dans les neurones (WANG *et al.*, 2013).

Les CDB s'accumulent également anormalement et précocement au cours de la MA, et un défaut de protéine BRCA1 est détecté dans les neurones de l'hippocampe et du cortex des patients souffrant de formes précoces de la maladie (Suberbielle *et al.* 2015, SHANBHAG *et al.*, 2019). Cette accumulation de CDB se fait sans être accompagnée de mort neuronale et contribue au déclin cognitif observé dans des modèles murins de la maladie (Suberbielle *et al.* 2015). Il a été montré que la protéine amyloïde bêta impliquée dans la MA augmentait la quantité de glutamate au niveau de la synapse ce qui sur-sollicite les NMDA-R (LI *et al.*, 2009). Par débordement, le glutamate en excès active les eNMDA-R induisant la formation de CDB en plus de celles générées par les

récepteurs synaptiques (SUBERBIELLE *et al.*, 2013). L'utilisation de molécules anti-oxydantes indiquent que ces CDB ne sont pas liées au stress oxydatif (SUBERBIELLE *et al.*, 2013) qui est connu pour être augmenté dans la MA (IONESCU-TUCKER & COTMAN, 2021). L'activation des eNMDA-R induit également la dégradation de BRCA1 par le protéasome (SUBERBIELLE *et al.*, 2015). Il est donc observé une diminution des niveaux de BRCA1 malgré des mécanismes compensatoires comme la facilitation transcriptionnelle du gène de BRCA1 (MANO *et al.*, 2017). De plus, il a également été montré chez les patients atteints de MA une diminution de l'activité NHEJ dans les neurones (SHACKELFORD, 2006) qui est associée à la diminution des niveaux de la kinase DNA-PK (KANUNGO, 2016).

Ainsi, il apparaît que les CDB seraient un mécanisme central dans le contrôle du fonctionnement neuronal et qu'en excès ou de par leur persistance, les CDB contribuent à des pathologies neurologiques. En particulier, les éléments présentés ici suggèrent que leur augmentation dans les maladies neurodégénératives pourrait être associée à des troubles de la réparation favorisant ainsi leur accumulation. Mais leur implication dans d'autres pathologies restent encore à explorer.

III. LES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES DANS LA NEUROINFLAMMATION

1. L'inflammation et le système nerveux central

1.1 GENERALITES SUR L'INFLAMMATION

C'est afin de pouvoir distinguer ce qui appartient à l'organisme de ce qui lui est étranger et ainsi le défendre contre les menaces potentielles que le système immunitaire s'est développé (MURPHY & WEAVER, 2016.). Ce système possède la capacité de discriminer le soi du non-soi grâce à l'aide de récepteurs spécifiques et de molécules appelées antigènes. Le système immunitaire peut être séparé en deux parties, inné et adaptatif. La réponse innée est précoce, non spécifique et limitée dans le temps. Son action permet de recruter des cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques qui vont pouvoir déclencher l'intervention de la réponse adaptative. Cette dernière est donc plus tardive mais est spécifique de la cible et possède la capacité de durer dans le temps. Elle engage les cellules de la lignée lymphoïde comme les lymphocytes T et B afin de médier l'immunité cellulaire et humorale respectivement. De manière générale, l'engagement du système immunitaire s'accompagne d'une réaction inflammatoire.

L'inflammation est un mécanisme de défense biologique non spécifique présent chez les vertébrés et les invertébrés qui permet de répondre à une situation de dommage tissulaire ou encore combattre un pathogène (ASHLEY *et al.*, 2012). Ce mécanisme facilite le recrutement sur site des cellules immunitaires afin de combattre la source de perturbation, nettoyer la zone concernée et permettre un retour à l'homéostasie tissulaire. L'inflammation se caractérise par la présence de médiateurs solubles appelés cytokines comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 β), l'interleukine-6 ou encore le tumor-necrosis-factor alpha (TNF- α) qui déclenchent et maintiennent des cascades de réponses physiologiques et comportementales. L'inflammation est une composante

aiguë et temporaire de la réaction immunitaire qui peut, dans certains cas, persister dans le temps et devenir chronique (FURMAN *et al.*, 2019). De la même manière, elle peut finir par s'étendre et intéresser l'ensemble de l'organisme en devenant systémique. Mais le plus souvent, l'inflammation reste localisée à une zone circonscrite, voire à un organe entier.

1.2. LA NEUROINFLAMMATION ET SES ACTEURS CELLULAIRES AU NIVEAU DU CERVEAU

Lorsque l'inflammation se déroule au sein du système nerveux, il s'agit de neuroinflammation. Elle peut être déclenchée par des causes centrales comme une infection par un pathogène (SHIVES *et al.*, 2017), un traumatisme direct (SIMON *et al.*, 2017) ou l'activation de l'endothélium vasculaire (LUDEWIG *et al.*, 2019). Mais elle peut aussi avoir des origines périphériques comme au cours de l'invasion de cellules immunitaires périphériques (PRINZ & PRILLER, 2017.) ou en réponse à l'infection bactérienne mimée par l'injection d'un lipopolysaccharide bactérien (LPS) (NAVA CATORCE & GEVORKIAN, 2016). La neuroinflammation se retrouve aussi lors d'inflammation systémique dans le cadre de l'obésité (MILLER & SPENCER, 2014) et du vieillissement (DI BENEDETTO *et al.*, 2017). Au cours de ce dernier, augmente la fréquence des troubles neurodégénératifs qui s'accompagnent d'une neuroinflammation (FAKHOURY, 2015). Ce phénomène implique comme pour l'inflammation conventionnelle de multiples acteurs retrouvés au sein du système nerveux central.

1.2.1. La microglie

Le système nerveux possède son propre système immunitaire dont l'acteur principal est la cellule microgliale (WOLF *et al.*, 2017). En tant que cellule macrophagique résidente du tissu nerveux, elle prend ses origines embryonnaires au sein du sac vitellin avant de coloniser de manière précoce et définitive le système nerveux central, se distinguant ainsi des autres cellules immunitaires tissulaires issues du lignage des cellules souches hématopoïétiques. A l'âge adulte, elle représente 5 à 15% des cellules en fonction des régions du cerveau avec une large hétérogénéité (MASUDA *et al.*, 2020) et dont presque un tiers de la population microgliale se renouvelle chaque année (RÉU *et al.*, 2017). La microglie a pour principales missions de veiller au contrôle immunitaire du système nerveux, éliminer les débris des cellules apoptotiques, reconnaître et présenter les antigènes à l'immunité adaptative, soutenir le développement et la physiologie neuronale (CSERÉP *et al.*, 2021). Ce domaine de recherche est extrêmement dynamique et met régulièrement en lumière de nouveaux rôles pour ces cellules autrefois simplement considérées comme de simples effecteurs immunitaires. En particulier, elle apparaît comme un acteur important dans la neurogénèse (SATO, 2015), la plasticité neuronale, la myélinisation (BAR & BARAK, 2019) et le modelage de l'environnement extracellulaire (NGUYEN *et al.*, 2020).

La fonction essentielle de la microglie reste la surveillance immunitaire et elle est parfaitement armée pour percevoir et répondre aux stimuli présents dans son

environnement (BOCHE *et al.*, 2013). A l'état quiescent, la microglie apparaît très ramifiée avec de nombreux et courts prolongements qui lui permettent de couvrir une large surface de tissu de manière dynamique. En présence de stimuli pro-inflammatoires comme des débris issus de dommages cellulaires ou de pathogènes déclenchant une neuroinflammation, la microglie entre dans un état actif avec pour conséquences une modification de sa morphologie qui évolue vers une forme amiboïde typique des macrophages circulants avec un corps cellulaire élargie et de très courtes arborescences. Dans cet état, la microglie prolifère abondamment et déverse dans son milieu une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β et le TNF- α tout en exprimant de nouveaux marqueurs de surface (WOLF *et al.*, 2017). De cette manière, la microglie devient extrêmement efficace dans la lutte contre les dangers potentiels du système nerveux mais elle a aussi pour conséquence de nuire aux autres cellules présentes à proximité. C'est le cas lors de maladies neuroinflammatoires comme au cours de l'accident vasculaire cérébral où les neurones subissent des dommages et finissent par mourir. C'est également le cas dans les maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaque ou encore la MA où la microglie apparaît activée durablement ce qui participe à l'aggravation de la perturbation de l'homéostasie du tissu nerveux et favorise la progression de la maladie (HICKMAN *et al.*, 2018).

1.2.2. Les astrocytes

Les astrocytes sont la population de cellules non neuronales la plus importante dans le système nerveux (HERCULANO-HOUZEL, 2014). Bien que peu mobiles, leur morphologie étoilée avec de très longs prolongements dynamiques leur permet de couvrir un large territoire (OBERHEIM *et al.*, 2006). Il existe différents sous-types d'astrocytes en fonction de leur morphologie et de leur localisation dans le système nerveux central (VASILE *et al.*, 2017) mais ils partagent des fonctions essentielles communes. En effet, ils participent activement à l'homéostasie par la sécrétion de facteurs trophiques, la régulation du métabolisme cellulaire et du pH du milieu extracellulaire (DEITMER *et al.*, 2019). Ils sont indispensables à la structure et à la fonction de la barrière hémato-encéphalique qui fait l'interface entre le système nerveux et le milieu sanguin circulant (ABBOTT *et al.*, 2006). Les astrocytes sont des cellules symbiotiques des neurones, de par leur implication fonctionnelle au niveau synaptique (ALLEN & EROGLU, 2017) comme au niveau du neurodéveloppement (CLARKE & BARRES, 2013) et jusqu'à des fonctions plus complexes comme dans le comportement (KOFUJI & ARAQUE, 2021).

Dans un contexte neuro inflammatoire, les astrocytes prolifèrent et évoluent d'un point de vue morphologique pour devenir hypertrophiques (ZHOU *et al.*, 2019). Ils participent alors à la sécrétion de médiateurs inflammatoires et à l'amplification de la neuroinflammation (COLOMBO & FARINA, 2016). Dans ces conditions, ils favorisent la fonction microgliale en stimulant ces cellules et en soutenant ses effets au travers de son phénotype sécrétoire (KWON & KOH, 2020). Son action fragilise la barrière hématoencéphalique, favorisant l'invasion d'acteurs immunitaires périphériques (ALVAREZ *et al.*, 2013). Enfin, les astrocytes participent à la neurodégénérescence

en dérégulant la balance glutamatergique, favorisant l'excitotoxicité, et en induisant un important stress oxydant (MARAGAKIS & ROTHSTEIN, 2006). Leur implication dans ces phénomènes et leur atrophie dégénérative est par exemple observée au cours de la MA (RODRÍGUEZ-ARELLANO *et al.*, 2016).

1.2.3. Les oligodendrocytes et les neurones

Les oligodendrocytes sont une population de cellule gliale spécialisée dans la formation de la gaine myéline qui protège les axones des neurones au sein du système nerveux central (BRADL & LASSMANN, 2010). Pour cela, ces cellules enroulent leur membrane plasmique autour des axones mais la sélection de ces derniers par la cellule reste mal comprise. Les oligodendrocytes participent à la survie neuronale mais sont sensibles à leur environnement en particulier lors de la neuroinflammation comme au cours de la sclérose en plaque (LIU & ZHOU, 2013). Les oligodendrocytes en développement sont très sensibles à l'IL-1 β qui affecte ainsi le processus de myélinisation en période postnatale (CAI *et al.*, 2004). Au cours de situation de stress, les progéniteurs d'oligodendrocytes et les cellules matures sécrètent de l'IL-1 β et participent ainsi à la neuroinflammation (BLASI *et al.*, 1999 ; MOYON *et al.*, 2015).

Les neurones également sont capables de percevoir et sécréter certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β bien que dans des proportions beaucoup plus faibles que la microglie activée (ACARIN *et al.*, 2000 ; YAMAMOTO *et al.*, 2011). Ils sont également sécréteurs de fractalkine, une chimiokine perçue par la microglie et qui régule son activité (PAOLICELLI *et al.*, 2014).

Ainsi, il est observé la présence dans le système nerveux de nombreuses cellules capables de participer à la formation et à l'entretien de la neuroinflammation. Ces acteurs possèdent la capacité d'induire, d'entretenir et de réguler le phénomène, l'ensemble créant une balance pro- et anti-inflammatoire. Au cours de ce phénomène, les neurones sont en première ligne puisque systématiquement exposés et cet environnement influence fortement leur fonctionnement jusqu'à leur survie, ce qui entraîne des conséquences sur les capacités cognitives et le comportement.

2. Conséquences de la neuroinflammation sur le comportement et la cognition

2.1. LA NEUROINFLAMMATION AIGUË ET LE SICKNESS BEHAVIOR SYNDROME

Au cours de la neuroinflammation, il apparaît un aspect temporel dans la réaction qui sépare la phase précoce ou aiguë, de la persistance dans le temps ou phase chronique. Dans un premier temps, au déclenchement de la réaction, il va y avoir production et relargage massif de médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines proinflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et des chimiokines comme MCP-1 ou CXCL-10 impliqués dans le chimiotactisme (BECHER *et al.*, 2017). Ces médiateurs vont attirer et activer des cellules qui y sont sensibles car possédant des récepteurs spécifiques à ces ligands, particulièrement la microglie et les astrocytes. Également, leurs effets vont permettre d'attirer des cellules circulantes effectrices de l'immunité depuis le sang

au travers de la barrière hématoencéphalique qui vont venir amplifier la réaction (PRINZ & PRILLER, 2017). Ainsi, la neuro inflammation aiguë se caractérise par une réaction de forte intensité impliquant une multitude de types cellulaires issus du système nerveux centrale (microglie, astrocytes) et de la périphérie (lymphocytes, granulocytes et monocytes) et la présence massive locale de cytokines proinflammatoires.

Au cours de cette réaction aiguë sont observés un ensemble de comportements non spécifiques rassemblés sous la dénomination de sickness behavior syndrome (DANTZER *et al.*, 2008) et que l'on appellerait en français le syndrome grippal ou syndrome fébrile. Chez l'Homme, cela se caractérise par une fièvre, une sensation de faiblesse généralisée avec une fatigue intense et une incapacité à se concentrer, une anxiété et un état dépressif associés à une diminution de la soif et de l'appétit (HOLMES *et al.*, 2011). Chez l'animal, il est également observé un isolement social, une chute de l'activité locomotrice, un temps de sommeil augmenté, une apathie avec incurie et anorexie. Des postures caractéristiques de souffrance sont observées chez la souris avec le dos vouté par exemple. Cette réaction aiguë est interprétée comme une réponse adaptative non spécifique à la stimulation de l'immunité innée. Le changement de comportement peut s'interpréter comme une stratégie afin de réduire la dépense énergétique à un moment où l'organisme est en forte demande pour maintenir la température élevée (fièvre) et combattre l'infection (HART, 1988). D'un point de vue immunologique, les réactions comportementales induites par ce phénomène sont très cohérentes puisqu'en augmentant la durée du sommeil il a été supposé que cela favoriserait la fonction immune (BESEDOVSKY *et al.*, 2019.). D'un point de vue évolutif, ce comportement permet de réduire la probabilité d'aller au contact de prédateurs, limiter la propagation d'infections aux congénères et limiter les comportements liés à la reproduction à un moment où le système immunitaire est activement mobilisé (DANTZER & KELLEY, 2007). Cependant, les autres animaux peuvent considérer ce pattern comportemental comme une marque de faiblesse avec des conséquences sociales (hiérarchie) mais aussi mortifères (cible préférentielle pour les prédateurs) qui par conséquent pousse les animaux qui deviennent des proies potentielles à masquer ces manifestations rendant difficile leur diagnostic en pratique vétérinaire et de laboratoire (TIZARD, 2008).

En conditions expérimentales, ce phénomène a été particulièrement caractérisé chez la souris concernant les manifestations comportementales observées. Pour cela, des modèles d'induction aiguë ont été utilisés, basés essentiellement sur l'utilisation de la toxine bactérienne LPS mais aussi de cytokines proinflammatoires ou de prostaglandine PGE2 (PECCHI *et al.*, 2009). L'exploration du comportement a été réalisée à l'aide du labyrinthe en croix surélevé (EPM) qui permet d'évaluer la composante naturelle anxieuse de la souris et son activité locomotrice au sein du dispositif (SOUSA *et al.*, 2019). Le comportement des souris apparaît davantage « anxieux » puisqu'elles passent moins de temps dans les bras ouverts du dispositif qui représentent des zones anxigènes car ouverte sur l'environnement et exposant l'animal à de potentielles menaces. Leur activité locomotrice et exploratoire apparaît également diminuée durant le temps passé dans une arène vide de type open field. La pulvérisation d'une solution de sucrose sur le pelage de la souris (Splash test) entraîne beaucoup moins de comportement de toilettage reflétant l'incurie. Les souris

sont davantage immobiles dans le test de nage forcée signifiant l'abandon de la lutte pour sortir d'un milieu aversif qui est l'eau, et ce test est interprété comme témoignant d'un état dépressif. De plus, leur comportement naturel d'exploration sociale apparaît perturbé (ABRAHAM & JOHNSON, 2009). La caractérisation du sickness behavior syndrome a aussi été faite chez d'autres espèces que le rongeur et l'humain comme par exemple le poisson et l'abeille (KIRSTEN *et al.*, 2018 ; KAZLAUSKAS *et al.*, 2016).

Il a également été montré une altération des capacités cognitives, et en particulier de la mémoire, comme exploré par le test de reconnaissance du nouvel objet (SIEBOLD *et al.*, 2020) ou le test de la piscine de Morris où la souris doit mémoriser l'emplacement d'une plateforme immergée à l'aide d'indices visuels distaux (SPARKMAN *et al.*, 2005). Néanmoins, l'exploration des capacités cognitives pendant la période du sickness behavior syndrome apparaît complexe. En effet, les tests comportementaux impliquent de manière implicite la participation volontaire de la souris. Or, la souris étant dans une situation apathique et hypoactive, cela semble difficile d'interpréter les observations réalisées comme un dysfonctionnement cognitif ou bien comme la conséquence d'un manque de motivation, manque d'attention et manque d'exploration. Ce point a été précédemment soulevé dans la littérature au sujet des conclusions tirées à la suite du test de la piscine de Morris (CUNNINGHAM & SANDERSON, 2008).

Ainsi, cette phase aiguë de la neuroinflammation apparaît à la fois très intense, permettant à l'organisme de répondre efficacement à une potentielle menace, mais aussi très agressive pour l'organisme lui-même qui en subit les effets délétères puisqu'étant non spécifique. Elle a pour vocation d'être de courte durée, d'où l'adaptation comportementale qui en découle pour limiter les sollicitations et faciliter la résolution de la situation. Néanmoins, il arrive que la neuroinflammation puisse être de bas-grade et persister de manière chronique.

2.2. LA NEUROINFLAMMATION CHRONIQUE, LA COGNITION ET LA MEMOIRE

La persistance de la neuroinflammation se retrouve dans des situations où la résolution de l'inflammation n'est pas en mesure d'avoir lieu et où le phénomène continue dans le temps. La présence permanente des médiateurs de l'inflammation dérégule des processus essentiels tels que le fonctionnement synaptique (RAO *et al.*, 2012). (Figure 9)

Ces dysfonctionnements finissent par se traduire par des manifestations comportementales différentes de la phase aiguë et persistantes. En particulier, la neuroinflammation chronique est associée à la dépression (TROUBAT *et al.*, 2021) et les fonctions cognitives apparaissent altérées au cours des maladies neuropsychiatriques (FOURRIER *et al.*, 2019). Or, la neuroinflammation chronique est associée aux pathologies neuropsychiatriques (NAJJAR *et al.*, 2013) et aux pathologies neurodégénératives (FRANK-CANNON *et al.*, 2009). De plus, il est retrouvé une augmentation des cytokines proinflammatoires circulantes chez les patients souffrant de maladies neuropsychiatriques (RADTKE *et al.*, 2017 ; BAUER & TEIXEIRA, 2019) et de pathologies neurodégénératives (TRÄGER & TABRIZI, 2013).

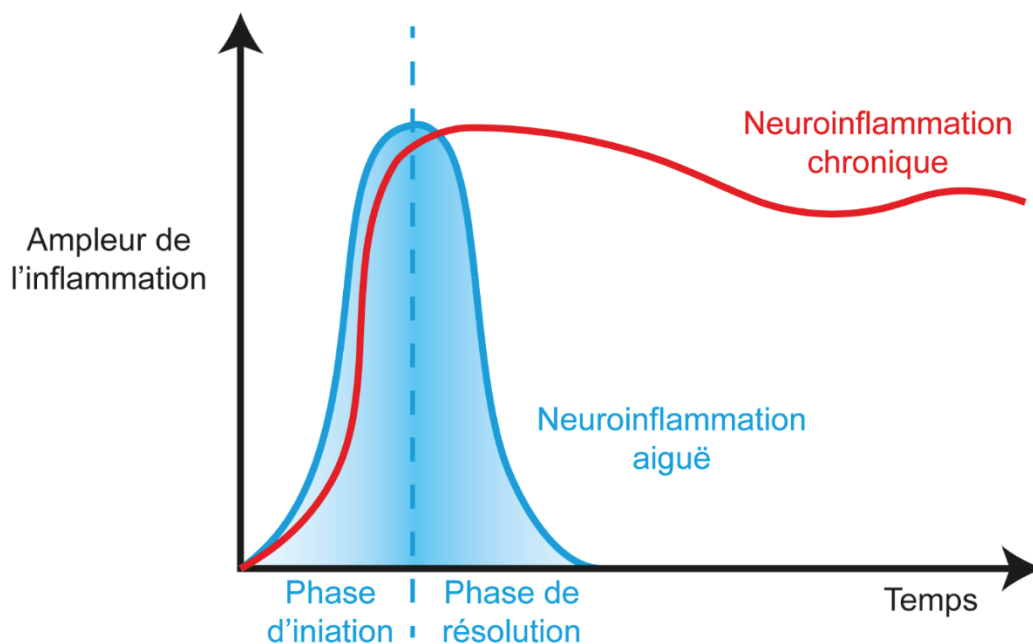


Figure 9 : Dynamique de la réponse neuroinflammatoire, de la neuroinflammation aiguë à la neuroinflammation chronique.

La neuroinflammation aiguë est une séquence d'évènements, coordonnés par de nombreux facteurs qui, en conditions physiologiques, est suivie d'une phase de résolution. En cas de défaut des voies de résolution, l'action des médiateurs proinflammatoires perdure, conduisant à une neuroinflammation chronique délétère. (Adapté de la thèse de doctorat de Florent MARTY, 2021)

Ainsi, les modèles animaux ont permis de montrer qu'en aigu, les cytokines inflammatoires perturbent les fonctions cognitives et la mémoire (DONZIS & TRONSON, 2014) mais la connaissance de leurs conséquences sur la fonction neuronale en chroniques reste parcellaire, mal comprise et controversées. Il a été montré que certaines structures sont particulièrement sensibles à la neuroinflammation chronique comme l'hippocampe (AUNGST *et al.*, 2014). En effet, il a par exemple été montré que l'hippocampe et la neurogénèse étaient fortement impactés (BELARBI *et al.*, 2012) et que cet impact pourrait jouer un rôle dans le vieillissement et la MA (VALERO *et al.*, 2017).

Bien que l'augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires soient retrouvés dans ces troubles qui associent également une neuroinflammation chronique, le rôle exact des cytokines dans le dysfonctionnement neuronal et les troubles cognitifs reste mal compris.

2.2.1. Le vieillissement

On retrouve au cours du vieillissement une augmentation chronique des niveaux de cytokines proinflammatoires qui participe à une réaction inflammatoire chronique systémique de bas grade appelée inflammaging (BLEVE *et al.*, 2022). Elle est considérée comme la conséquence du stress immunitaire lié aux nombreux défis rencontrés et troubles accumulés par l'organisme. En effet, de nombreuses

pathologies dites stériles participent à la production de cytokines tout au long de la vie de l'individu comme les traumatismes crâniens (SENATHI-RAJA *et al.*, 2010), les maladies musculosquelettiques (GALLO *et al.*, 2017), l'athérosclérose (LIBBY, 2012), l'obésité (DENG *et al.*, 2016) ou encore le diabète (GARCIA *et al.*, 2010).

L'inflammaging est associée au vieillissement du système immunitaire appelé immunosénescence et se traduit en particulier par des altérations du compartiment lymphocytaire avec une augmentation des cellules mémoires et une diminution de la réponse aux nouveaux antigènes (NIKOLICH-ŽUGICH, 2018).

Dans ce contexte associant vieillissement et challenges immunitaires, les processus neuroinflammatoires facilitent la susceptibilité aux maladies neurodégénératives (SCHEIBLICH *et al.*, 2020). Certaines structures sont particulièrement sensibles à ces conditions tel que l'hippocampe (BARRIENTOS *et al.*, 2015). Ainsi, il est retrouvé un contexte neuroinflammatoire chronique, une susceptibilité fonctionnelle et structurelle de l'hippocampe ainsi que des troubles de la mémoire associés au vieillissement. Mais les mécanismes impliqués dans le déclin cognitif en lien avec la circulation chronique de cytokines proinflammatoires sont difficiles à étudier en partie à cause de la complexité que représente le syndrome complexe du vieillissement.

2.2.2. Les maladies neurodégénératives : le cas de la maladie d'Alzheimer (MA)

Au cours du vieillissement peuvent survenir des pathologies nerveuses dégénératives dont la principale caractéristique est l'irréversibilité. L'allongement de l'espérance de vie facilite l'émergence de ce type de maladie et explique en partie l'augmentation de leurs fréquences. Parmi elles, la MA se caractérise par des troubles cognitifs qui appartiennent au spectre des démences et des éléments biologiques tel que les plaques β -amyloïdes, les amas neurofibrillaires de protéine tau hyperphosphorylée, une perte neuronale et une dérégulation synaptique (KNOPMAN *et al.*, 2021). Au cours de la MA, l'hippocampe est une structure particulièrement vulnérable (HALLIDAY, 2017) et notamment la portion CA1 qui est retrouvée précocement impactée (DE FLORES *et al.*, 2015). La MA s'accompagne d'une neuroinflammation chronique (HENEKA *et al.*, 2015) qui est, comme dit précédemment, connue pour participer aux phénomènes neurodégénératifs (MCMANUS & HENEKA, 2017). De plus, il apparaît que les challenges immuns que représentent l'exposition répétée de l'organisme à des pathogènes au cours de la vie, pourraient participer à la progression de la maladie. En effet, une forte activation de la microglie et des niveaux élevés de cytokine inflammatoire en particulier l'IL-1 β sont retrouvés précocement au cours de la maladie, aussi bien dans la circulation sanguine que dans le cerveau (MRAK & GRIFFIN, 2001).

Alors que le rôle des médiateurs de l'inflammation lors de la phase aiguë a été largement étudié, l'implication de ces médiateurs et leurs mécanisme d'action dans des phénomènes pathologiques complexes et chroniques restent mal compris. Il est observé une augmentation des niveaux de cytokines circulantes au cours des pathologies associées avec une neuroinflammation. Plus particulièrement, des niveaux d'IL-1 β augmentés sont retrouvés dans le plasma au cours du vieillissement (BLEVE *et al.*, 2022), des maladies neuropsychiatriques comme la dépression (DAHL

et al., 2014), des maladies neurodégénératives comme la MA (MRAK & GRIFFIN, 2001) et des maladies neuroinflammatoires comme l'épilepsie (TÜTÜNCÜOĞLU *et al.*, 2001). Ainsi, il semble intéressant de se questionner sur le rôle que pourrait jouer l'IL-1 β dans les manifestations pathologiques neurologiques observées au cours de la neuroinflammation chronique.

3. L'interleukine-1 β et le système nerveux central

3.1. LA FAMILLE DES INTERLEUKINES-1 ET L'IL-1B

La famille des interleukines de type 1 est constituée de 11 cytokines et 10 récepteurs qui constituent un pilier dans le fonctionnement du système immunitaire inné (DINARELLO, 2018). Au sein de cette famille, l'interleukine-1 joue un rôle important dans l'inflammation et se présente sous deux isoformes alpha et bêta. L'interleukine-1 alpha est une alarmine dont le rôle est d'informer l'environnement cellulaire d'une situation potentiellement dangereuse afin de déclencher des mécanismes de réponse adaptés (KIM *et al.*, 2013). Elle a pour particularité d'être biologiquement active à l'état de précurseur protéique, facilitant ainsi la rapidité de son action. L'IL-1 β nécessite en revanche un clivage de son précurseur par la caspase 1 pour devenir mature et acquérir sa fonction biologique d'initiateur et d'amplificateur de la réaction immunitaire (MANTOVANI, *et al.*, 2019). Alors que l'IL-1 β est strictement cytoplasmique dans les cellules qui la produisent, l'IL-1 α est essentiellement nucléaire, mais une fois sécrétées, toutes les deux se fixent sur les mêmes récepteurs. Il s'agit des récepteurs IL-1R1 et IL-1R2 qui se distinguent par un domaine TIR absent dans l'IL-1R2, ce qui ne lui permet ainsi pas d'induire de cascade de signalisation (BORASCHI *et al.*, 2018). Afin de permettre cette cascade, l'IL-1R1 est dimérisé avec un récepteur accessoire appelé IL-1R3 ou IL-1Racp ce qui permet la signalisation intracellulaire et ses effets (FIELDS *et al.*, 2019). En plus des deux isoformes de la cytokine, il existe une troisième forme dite antagoniste appelée IL-1Ra qui ressemble structurellement aux isoformes précédentes mais ayant comme fonction de bloquer la cascade signalétique en empêchant la liaison entre IL-1R1 et IL-1R3. Ainsi, il apparaît que cette voie de signalisation est contrôlée par la nécessité d'avoir la bonne combinaison ligand-récepteur afin de transmettre le message, soulignant une relative sécurité dans le déclenchement d'une réaction avec des effets secondaires conséquents.

Concernant l'IL-1 β , sa synthèse passe par une forme immature qui doit être clivée par la caspase-1 afin d'être active. Cette caspase-1 est recrutée par des composants de l'inflammasome tel que le NLRP3 en réponse à certains ligands (AWAD *et al.*, 2018). Une fois sécrétée, la cytokine se lie à son récepteur fonctionnel IL-1R1/IL-1R3 ce qui induit la cascade de signalisation canonique (WEBER *et al.*, 2010). Les domaines TIR intracellulaires recrutent la protéine MyD88 qui recrute à son tour les protéines de la famille IRAK (MUZIO *et al.*, 1997). IRAK-1 recrute TRAF6 qui permet de former le complexe TAK1/TAB1 qui lui active une suite de kinases parmi lesquelles le complexe IKK et le facteur de transcription NF κ B qui régulent l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire (HIRATA *et al.*, 2017). En parallèle, TRAF6 recrute la kinase TAK1 du complexe MKK qui, par la voie des MAPK, active le facteur de

transcription AP-1 (WALSH *et al.*, 2008) qui permet l'expression d'IEG comme c-Fos. (Figure 10)

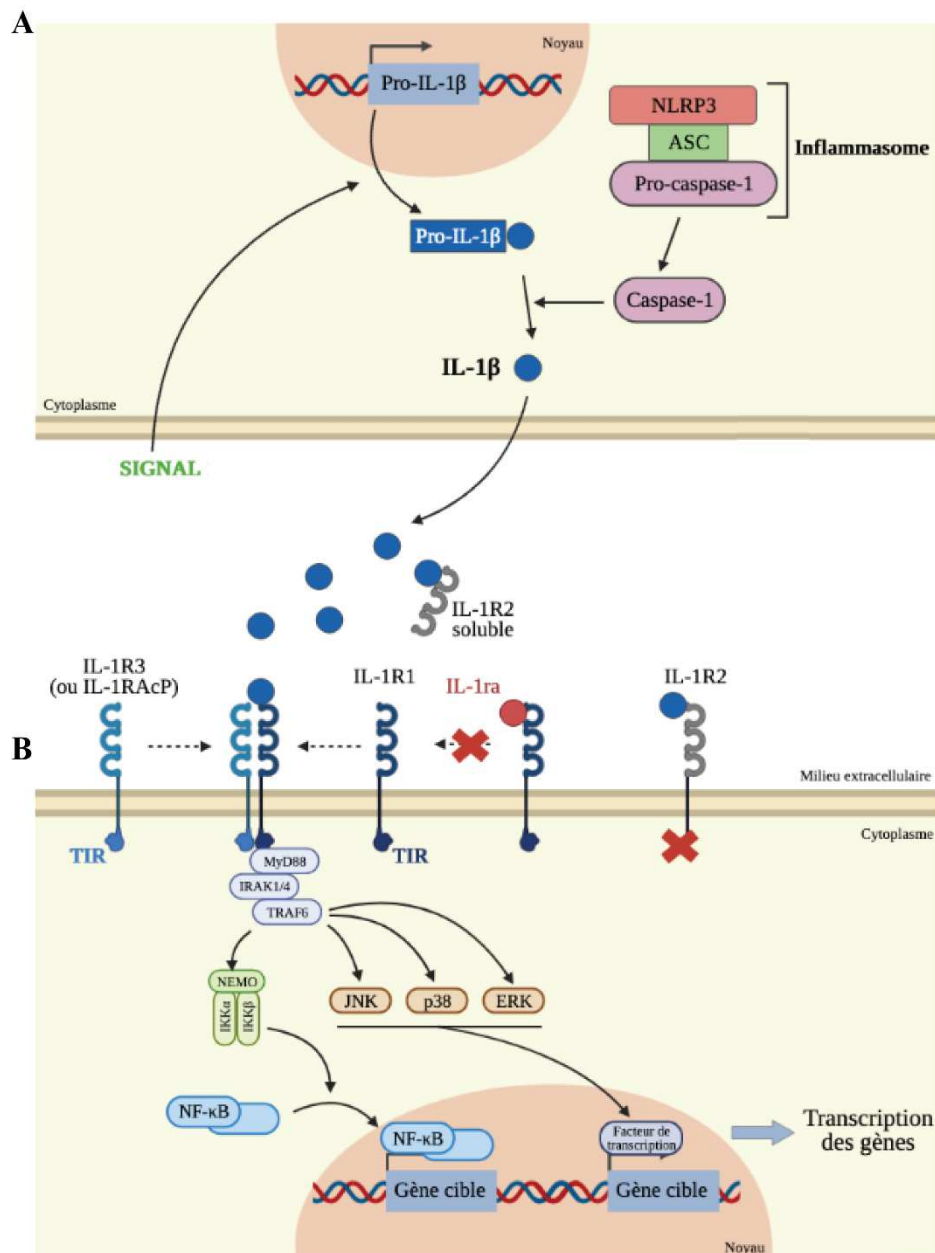


Figure 10 : Voies de signalisation de l'IL-1β.

(A) En réponse à un stimulus (signal), la cellule transcrit la forme immature de l'IL-1β dite pro-IL-1β. La caspase 1 est recrutée et activée par l'inflammasome NLRP3 pour cliver la pro-IL-1β et générer la forme mature qui est ensuite libérée. (B) L'IL-1β peut se fixer à son récepteur IL-1R1, qui en se couplant avec le co-récepteur IL-1R3 va activer des voies de signalisation permettant l'expression de gènes cibles. L'IL-1β peut aussi se fixer au récepteur IL-1R2 sous sa forme soluble libre ou ancrée à la membrane mais cela ne déclenchera pas de signalisation. L'antagoniste IL-1ra peut se fixer sur le récepteur IL-1R1 et entrer en compétition avec l'IL-1β. (Adaptée de la thèse de doctorat de Florent MARTY, 2021)

L'IL-1 β est une cytokine pléiotrope avec de multiples rôles physiologiques comme dans l'immunité, le métabolisme, au sein du système endocrinien et du système nerveux (CONNOR *et al.*, 1998 ; SONG *et al.*, 2018). Son expression n'est pas uniquement cantonnée au système immunitaire mais est retrouvée dans de nombreux types cellulaires comme les cellules endothéliales (BANDMAN *et al.*, 2002), les cellules pancréatiques (MAEDLER *et al.*, 2004), les adipocytes (STIENSTRA *et al.*, 2010), les neurones (FREIDIN *et al.*, 1992), les oligodendrocytes (BLASI *et al.*, 1999), les cellules de Schwann (SKUNDRIC *et al.*, 1997), les fibroblastes (KUMAR *et al.*, 1992) ou encore les cellules épithéliales (HOFFMANN *et al.*, 2005). Et l'expression de l'IL-1R1 se retrouve également dans une large variété de types cellulaires (DINARELLO, 1994 ; GARLANDA *et al.*, 2013). Ainsi, le système IL-1 β /IL-1R1 apparaît ubiquitaire au niveau de l'organisme, ce qui semble cohérent au vue des nombreuses fonctions auxquelles l'IL-1 β participe.

A titre de comparaison, l'antagoniste endogène IL-1ra possède un profil plus spécifique (AREND & GUTHRIDGE, 2000). En effet, il existe 3 isoformes intracellulaires de l'IL-1ra qui sont présentes chez le kératinocyte, la cellule épithéliale, le fibroblaste, l'hépatocyte et les cellules myéloïdes. L'isoforme sécrétée a été initialement décrite chez les macrophages et les monocytes mais est également retrouvée chez les cellules souches mésenchymateuses (KOU *et al.*, 2018).

Parmi les multiples rôles de l'IL-1 β , c'est son implication dans la réponse inflammatoire qui a été le plus étudiée (BENT *et al.*, 2018). Elle est capable d'activer l'immunité innée en tant que facteur régulateur de la réponse inflammatoire et induire l'expression de nombreux médiateurs dont elle-même. Elle favorise l'infiltration des acteurs immunitaires sur le site de production et potentialise leurs fonctions antimicrobiennes en soutenant l'activité du système du complément (DINARELLO, 2009) À côté de ses effets bénéfiques, elle exerce également des effets indésirables. Elle peut promouvoir le développement de cancer, créer des lésions sur les tissus sains environnants et favoriser la dégénérescence cellulaire. L'IL-1 β apparaît donc comme une cytokine à double tranchant avec des effets positifs et négatifs, cet aspect étant d'autant plus crucial à considérer lorsque l'on se situe dans des environnements aux capacités de régénération limitées comme le cerveau (ALLAN *et al.*, 2005).

3.2. LES RECEPTEURS A L'IL-1B AU NIVEAU DU CERVEAU ET SES EFFETS SUR LE NEURONE

Au sein du cerveau, l'IL-1 β est produites par toutes les cellules même les neurones (KAUSHAL *et al.*, 2015). Mais ce sont particulièrement la microglie et les astrocytes qui sont les principaux producteurs (FOGAL & HEWETT, 2008). De façon intéressante, en condition basale le récepteur à l'IL-1 β n'est pas détecté au niveau de la microglie bien qu'elle sécrète spontanément de faible quantités d'IL-1 β (AN *et al.*, 2011). Cela suppose que ces cellules doivent avant tout être activées pour ensuite exprimer le récepteur à la surface. Le récepteur IL-1R1 est exprimé de manière diffuse dans le cerveau mais particulièrement par les neurones au niveau de l'hippocampe et surtout le gyrus denté (LIU *et al.*, 2019). Il a été montré que l'IL-1R3 était particulièrement exprimé au sein des astrocytes et des neurones, et ces derniers

possèdent une forme accessoire particulière appelé IL-1RAcPb (HUANG *et al.*, 2011). Il s'agit d'un variant d'épissage exprimé uniquement dans les neurones et qui possède une extrémité intracellulaire différente l'empêchant de recruter MyD88 et la cascade de signalisation canonique. Il exerce ainsi une activité favorisant la survie neuronale aux cours de phénomènes inflammatoires (GOSELIN *et al.*, 2013), participe à la régulation du sommeil (NGUYEN *et al.*, 2019) et joue un rôle de balance dans la signalisation de l'IL-1 β au niveau de l'hippocampe où le vieillissement augmente la proportion de récepteurs AcP vs AcPb favorisant un environnement pro-inflammatoire (PRIETO *et al.*, 2015).

Si elle ne recrute pas la cascade canonique dans le neurones, l'effet de l'IL-1 β passerait par le recrutement de la tyrosine kinase Src (VIVIANI *et al.*, 2003). Elle serait responsable de la phosphorylation de la protéine P38 de la voie MAPK qui recruterait le facteur de transcription CREB pour aboutir à l'expression de gènes d'activation tel que c-Fos (SRINIVASAN *et al.*, 2004) alors que la voie P38 MAPK bloquerait en parallèle la signalisation du facteur neurotrophique BDNF (TONG *et al.*, 2012).

Egalement, il a été montré que l'action de l'IL-1 β par son récepteur IL-1R1 favorisait la fonction des NMDA-R via la phosphorylation de la sous-unité GluN2B (GARDONI *et al.*, 2011). L'activation des NMDA-R favorise l'expression à la synapse des récepteurs à l'IL-1 β alors que l'IL-1 β potentialise la fonction des NMDA-R. Cette boucle de renforcement positive est impliquée dans les phénomènes excitotoxiques retrouvés dans le cadre de la pathologie épileptique. D'autant plus que l'IL-1 β facilite le relargage de glutamate par les neurones et inhibe sa recapture par les astrocytes, favorisant d'autant plus ce mécanisme d'hyperexcitabilité (HU *et al.*, 2000 ; YAN *et al.*, 2014). En parallèle, l'IL-1 β induit une forte augmentation de la protéine REST qui favorise la régulation négative de l'activité des synapses excitatrices et du neurone (BUFFOLO *et al.*, 2021). Il a été montré que l'IL-1 β jouait un rôle sur l'homéostasie de la sérotonine en favorisant sa recapture par activation de son transporteur SERT (ZHU *et al.*, 2006).

L'IL-1 β est connu pour être impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoire (DONZIS & TRONSON, 2014 ; BOURGOGNON & CAVANAGH, 2020). En effet, à faibles concentrations, l'IL-1 β joue un rôle physiologique dans la transmission synaptique (VEZZANI & VIVIANI, 2015). En particulier, elle intervient au niveau de la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe (DEL REY *et al.*, 2013). En excès, L'IL-1 β perturbe la plasticité synaptique et la LTP en bloquant la signalisation du BDNF et en modifiant la morphologie dendritique (TONG *et al.*, 2012). Son étude a montré que l'IL-1 β était indispensable au bon fonctionnement de l'hippocampe puisque le blocage total de sa signalisation induisait des troubles de la mémoire mais en contrepartie son excès facilitait les dérégulations associées à l'excitotoxicité (GOSHEN *et al.*, 2007). De manière surprenante, l'activité neuronale physiologique et en réponse à des tâches cognitives induit la production d'IL-1 β par le neurone (LABROUSSE *et al.*, 2009). Ainsi, l'IL-1 β entretient une relation particulière avec la cognition et cette association est observable à l'aide des explorations comportementales.

3.2.1. L'effet de l'IL-1 β sur le comportement

En modifiant le fonctionnement neuronal, l'IL-1 β administrée de façon aiguë, module les comportements sociaux, sexuels, l'anxiété et la cognition. Administrée en aigu, l'IL-1 β induit le sickness behavior syndrome (PARNET *et al.*, 2002). En effet, l'IL-1 β diminue l'activité locomotrice, l'exploration sociale ainsi que les redressements exploratoires en comportement libre dans une arène avec ou sans congénère à l'intérieur (BLUTHÉ *et al.*, 1999). Cette diminution de l'exploration sociale est prévenue par les glucocorticoïdes comme la cortisone (GOUJON *et al.*, 1995). De même, l'IL-1 β en aigu supprime les comportements sexuels et reproducteurs chez les femelles, comme étudiés par la mise en contact avec un partenaire et l'observation du comportement spontané et des réponses aux sollicitations (YIRMIYA *et al.*, 1995). L'induction par l'IL-1 β de comportements de type anxieux évalués par l'EPM et l'open field semble être dose-dépendante puisqu'à faible dose, l'IL-1 β diminue ces comportements en augmentant l'activité locomotrice, les redressements exploratoires et les toilettages (DANTZER *et al.*, 2008). Une diminution de la prise alimentaire et hydrique a également été observée en aigu à l'aide d'un système automatisé de surveillance de la cage d'élevage (SHIMOMMURA *et al.*, 1990). Enfin, le traitement de souris avec des anticorps anti-IL-1 β permet de restaurer les performances mnésiques en piscine de Morris après exposition aiguë à l'IL-1 β suggérant son rôle dans les altérations cognitives observées au cours du sickness behavior syndrome (GIBERTINI *et al.*, 1995). En effet, l'isolement social après une tâche de conditionnement à la peur bloque la consolidation mnésique et est prévenue par l'utilisation d'IL-1ra montrant l'implication de l'IL-1 β dans cette perturbation (PUGH *et al.*, 1999). De plus, l'utilisation de vecteurs viraux dans l'hippocampe pour diminuer localement la production d'IL-1 β dans un contexte d'inflammation aiguë montre une amélioration des paramètres anxieux en EPM, de dépression au test de nage forcée et de mémoire au test de reconnaissance d'objet nouveau (LI *et al.*, 2017).

La réponse à l'IL-1 β n'est pas égale entre les individus ni linéaire face au temps. En effet, l'effet anorexigène observé apparaît plus long chez les rates que chez les rats suggérant une différence de réponse liée au sexe (MERALI *et al.*, 2003). De même, les conséquences de l'IL-1 β sur les déficits de mémoire spatiale évalués dans le test de la piscine de Morris diffèrent selon l'âge des souris (TAKEMIYA *et al.*, 2017). Cette observation pourrait être liée à la différence de sensibilité des circuits synaptiques lié à l'âge et en particulier à l'élévation des molécules proinflammatoires.

Peu d'études ont réellement disséqué l'impact chronique de l'IL-1 β sur le fonctionnement du système nerveux central. A propos des comportements sociaux ou sexuels, une étude des relations hostiles chez l'Homme montre une association entre des niveaux élevés d'hostilité dans les interactions maritales et une augmentation de production endogène de cytokines proinflammatoires dont l'IL-1 β (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2005). Puisque l'IL-1 β est en mesure de perturber la sécrétion de catécholamines connues pour influencer le comportement (SONG *et al.*, 1999), son implication a été étudiée dans la potentialisation du comportement défensif violent chez le chat induit par stimulation cérébrale profonde (HASSANAIN *et al.*, 2005). Il a, de plus, été observé chez la souris une augmentation des niveaux d'expression de l'ARN messager de l'IL-1 β au niveau du PFC impliqué dans le contrôle des

comportements agressifs et impulsifs suite à des situations de confrontations agressives avec un congénère (AUDET *et al.*, 2010). Ces éléments suggèrent que l'IL-1 β pourrait être associé aux troubles de régulation des émotions.

Concernant l'exploration du rôle de l'IL-1 β chronique dans l'anxiété et la douleur, il a été proposé que l'IL-1 β serait un acteur clé du stress chronique (ZEFFERINO *et al.*, 2021), il apparaît que le stress post traumatique est associé à une augmentation des niveaux circulants d'IL-1 β chez l'Homme. L'étude d'un modèle animal dans un paradigme d'apprentissage en condition de stress apeurant met en évidence le rôle central de l'IL-1 β qui est bloqué par l'utilisation d'IL-1ra (JONES *et al.*, 2015). De plus, l'IL-1 β est particulièrement impliqué dans les phénomènes douloureux qui sont classiquement associés à des comportements d'évitement à la stimulation normalement indolore. Les modèles animaux de douleurs neuropathiques aiguës montrent bien la participation centrale de l'IL-1 β puisque l'utilisation d'IL-1ra prévient et atténue les comportements de manifestation de douleur (GABAY *et al.*, 2011).

Les effets chroniques de l'IL-1 β sont surtout pressentis dans les troubles neuropsychiatriques. En effet, des niveaux élevés d'IL-1 β circulants sont retrouvés dans le sang des personnes souffrant de troubles dépressifs majeurs (OWEN *et al.*, 2001) particulièrement lorsqu'ils surviennent dans un âge avancé (THOMAS *et al.*, 2005). Même de faibles niveaux d'IL-1 β en aigu ont montré un impact sur la motivation à réaliser un effort chez le rat dans une tâche de conditionnement opérant (NUNES *et al.*, 2014). Cette forte association entre dépression et IL-1 β a conduit à l'étude de piste thérapeutique pour soigner cette maladie à l'aide de l'antagoniste IL-1ra (KOO & DUMAN, 2009). Des niveaux élevés sont aussi retrouvés chez les patients atteints de troubles bipolaires (MODABBERNIA *et al.*, 2013) et de schizophrénie (KATILA *et al.*, 1994). D'ailleurs, des modèles animaux pour l'étude de la schizophrénie sont induits par l'injection de doses élevées d'IL-1 β pendant la grossesse ou chez le nouveau-né (NAWA & TAKEI, 2006).

Concernant les maladies neurodégénératives, l'IL-1 β pourrait contribuer à la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques dans le cadre de la maladie de Parkinson (KOPRICH *et al.*, 2008) et à la physiopathologie de la MA en favorisant la phosphorylation de la protéine tau (GRIFFIN *et al.*, 2006). Il faut noter que les travaux jusque-là présentés utilisent des modèles aigus pour étudier des phénomènes essentiellement retrouvés en chronique. Au-delà des modèles d'études des effets aigus de l'IL-1 β dans le cerveau, certains travaux ont cherché à comprendre quelles pouvaient être les conséquences de l'IL-1 β en chronique sur le comportement et la cognition (MOORE *et al.*, 2009 ; HEIN *et al.*, 2010). Les auteurs ont observé des perturbations de la mémoire spatiale dans la tâche de la piscine de Morris et de la mémoire contextuelle dans le conditionnement à la peur. Mais la mise en place d'un modèle d'étude des conséquences de l'IL-1 β en chronique apparaît délicat.

En effet, il a été proposé d'utiliser un modèle de souris transgénique permettant la production massive d'IL-1 β par les astrocytes après injection stéréotaxique d'un vecteur viral dans l'hippocampe (MOORE *et al.*, 2009 ; HEIN *et al.*, 2010). Dans ces modèles, les souris aux astrocytes surexprimant l'IL-1 β , présentent des troubles de la mémoire dépendante de l'hippocampe. Cependant, l'injection intracérébrale favorise

le priming des cellules immunitaires résidentes, les rendant beaucoup plus réactives aux stimuli proinflammatoires et donc favorisant le déclenchement d'une importante neuroinflammation (NORDEN *et al.*, 2015). Egalement, l'IL-1 β étant un médiateur central de la réaction inflammatoire, en grande quantité elle pourrait avoir des conséquences toxiques du fait de quantités non retrouvées dans une maladie naturelle (l'induction d'une surexpression aboutie à des concentrations locales non physiologiques). Cette présence massive aura pour conséquence le recrutement et l'activation de nombreuses cellules locales comme circulantes et la production de nombreux autres médiateurs de l'inflammation par la microglie en particulier (LIU & QUAN, 2018). Les auteurs rapportent la présence d'une gliose réactive robuste dans leurs modèles. Ainsi, il ne s'agit plus de l'observation de l'effet de l'IL-1 β mais de la neuroinflammation en général. Dans ces conditions, sachant que d'autres médiateurs de l'inflammation comme l'IL-6 (ERTA *et al.*, 2015) et le TNF- α (NAUDE *et al.*, 2014) sont connus pour modifier le comportement et la cognition, il apparaît difficile d'étudier l'effet spécifique de l'IL-1 β .

D'autres auteurs ont utilisé l'injection dans l'hippocampe dorsal d'un vecteur lentivirus ciblant les cellules non-mitotiques pour faire exprimer un transgène permettant de produire de manière continue de l'IL-1 β par les neurones (HUESTON *et al.*, 2018). Les auteurs rapportent ainsi des troubles de la séparation de pattern en l'absence de trouble de la localisation d'objet. Outre des résultats contradictoires dans cette étude, ce modèle a certaines limites : l'effet dépend du taux de transduction des neurones par le virus. Le vecteur lentivirus intégrant son génome dans celui du neurone, l'expression continue l'IL-1 β sous un promoteur fort peut conduire à des dysfonctionnements cellulaires qui ne correspondent pas à une condition physiopathologique naturelle. Ici, les effets ne concernent donc qu'une portion de l'hippocampe dorsal à proximité du site d'injection et il apparaît ainsi difficile de conclure d'un effet sur une fonction qui implique davantage de structures. De plus, l'exploration de la réactivité gliale n'a pas été menée, empêchant d'exclure un relais de la neuroinflammation par ces cellules. Les auteurs trouvent un effet sur la neurogénèse hippocampique sans préciser si les effets observés se situent uniquement au niveau de la zone injectée ou ailleurs. Ainsi, la production massive et forcée d'IL-1 β dans certaines cellules à certaines zones de l'hippocampe semble peut pertinente pour modéliser des phénomènes où se déroule une neuroinflammation chronique touchant tout le cerveau, et une circulation systémique de cytokines comme c'est le cas dans les pathologies chroniques neurodégénératives.

Enfin, il a été observé dans des modèles animaux que des réactions inflammatoires périphériques qui perturbaient la mémoire pourraient avoir ensuite des conséquences tardives dans la vie des animaux avec des changements dans l'expression de gènes au niveau de l'hippocampe comme le BDNF ou l'IL-1 β (BILBO *et al.*, 2008 ; YIN *et al.*, 2013). Ces changements durables sont difficilement explicables par la seule signalisation des cytokines au moment de la réaction inflammatoire mais suggèrent l'implication de mécanismes permettant d'inscrire dans le temps ces modifications d'expression génique. Dans ce sens, il a été observé des changements dans la méthylation de l'ADN et des histones dans les cellules épithéliales chez un modèle de colite induites chez la souris (TAKESHIMA *et al.*, 2012) ce qui montre les conséquences épigénétiques de l'inflammation.

3.3. LIEN ENTRE LES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES ET L'EPIGENETIQUE NEURONALE

Alors que les cytokines sont capables d'induire l'expression de gènes, leur impact sur l'épigénétique neuronale semble encore mal compris. En effet, il a été montré que l'inflammation induite par l'injection périphérique de LPS chez le rat avait pour conséquences des modifications post-traductionnelles des histones dans les neurones (RIGILLO *et al.*, 2018). Dans le cadre de la douleur neuropathique chronique, il est observé une dérégulation dans l'expression des gènes dans les neurones liés aux récepteurs de membranes en lien avec des troubles de l'acétylation des histones (PENAS & NAVARRO, 2018). Dans les cellules gliales, des remaniements des marques épigénétiques sont impliqués dans la neuroinflammation chronique associée à la maladie de Parkinson (RASHEED *et al.*, 2021). Il apparaît que l'exploration des conséquences épigénétiques des cytokines inflammatoires et en particulier de l'IL-1 β ont été davantage étudiées dans les cellules gliales (STASZEWSKI & PRINZ, 2014) probablement du fait de leur influence dans la dynamique inflammatoire. Ainsi, bien que les effets aigus de l'IL-1 β soient assez bien documentés sur les fonctions et la structure des neurones, ses effets sur le génome et en particulier l'épigénome n'ont pas été étudiés alors que ce sont eux qui subissent les conséquences de l'inflammation et par eux que s'expriment les troubles cognitifs. Cela apparaît d'autant plus vrai concernant la phase chronique qui est celle présente dans une grande partie des pathologies liées à l'âge et qui concerne une part grandissante de la population.

PROBLEMATIQUE

A la vue de ce qui vient d'être évoqué, il apparaît qu'une élévation persistante de l'IL-1 β circulante plasmatique au cours de nombreuses pathologies neurologiques chroniques chez l'Homme accompagne souvent des troubles de la cognition et de la mémoire. Cette association est mise en évidence à l'issue d'études corrélatives où la présence concomitante de concentrations plasmatiques l'IL-1 β et les troubles mnésiques est observée (figure 11, A). Cependant, le lien de causalité reste encore à établir dans ce type de situation chronique. En effet, les arguments actuellement disponibles qui permettent d'expliquer comment la présence de l'IL-1 β perturbe le fonctionnement neuronal et la cognition ne concernent que des situations aiguës, modélisées et explorées depuis plus de 20 ans. La relation causale dans le cas d'une circulation chronique n'est actuellement pas connue. De nombreuses zones d'ombre limitent en effet la compréhension de ce phénomène.

L'exploration de la neuroinflammation chronique et du rôle de l'IL-1 β est d'autant plus délicate qu'elle s'intéresse à un phénomène complexe où de multiples acteurs et processus s'intriquent au cours du temps. Il n'est pas possible de savoir si les effets sur la cognition et le comportement observés en chronique sont directement liés à l'effet de la cytokine elle-même ou aux cellules gliales, en particulier la microglie. De même, cette élévation chronique de l'IL-1 β est observée en systémique, mais il n'est à ce jour pas connu si les manifestations cognitives observées dans cette condition sont la conséquence d'un effet de l'IL-1 β au niveau central. Il n'est actuellement pas possible d'exclure un relai cellulaire périphérique par lequel les effets de la cytokine seraient médiés. Ainsi, les mécanismes qui sous-tendent l'effet de l'IL-1 β en chronique sur les neurones et la cognition n'ont finalement pas encore été explorés. (figure 11-B)

En outre, les modèles animaux actuellement utilisés pour étudier ces aspects chroniques génèrent des situations complètement hors physiologie qui ne correspondent pas aux situations retrouvées au cours de la pathologie naturelle chez l'Homme comme chez l'animal. Les niveaux élevés d'IL-1 β retrouvés au cours des pathologies neurodégénératives correspondent à une inflammation systémique de bas grade. Jusqu'à présent, aucun des modèles animaux utilisés n'offre ce contexte qui permettrait de reproduire des conditions pertinentes pour l'étude des conséquences de l'exposition chronique à l'IL-1 β .

Enfin, comme évoqué précédemment, l'inflammation est capable d'agir sur l'épigénétique et d'induire des changements persistants dans le temps. Au cours des maladies associant une neuroinflammation chronique, des modifications épigénétiques sont observées qui modulent la fonction neuronale. Mais actuellement rien n'est connu sur le rôle joué en aigu comme en chronique par l'IL-1 β sur l'épigénétique neuronale.

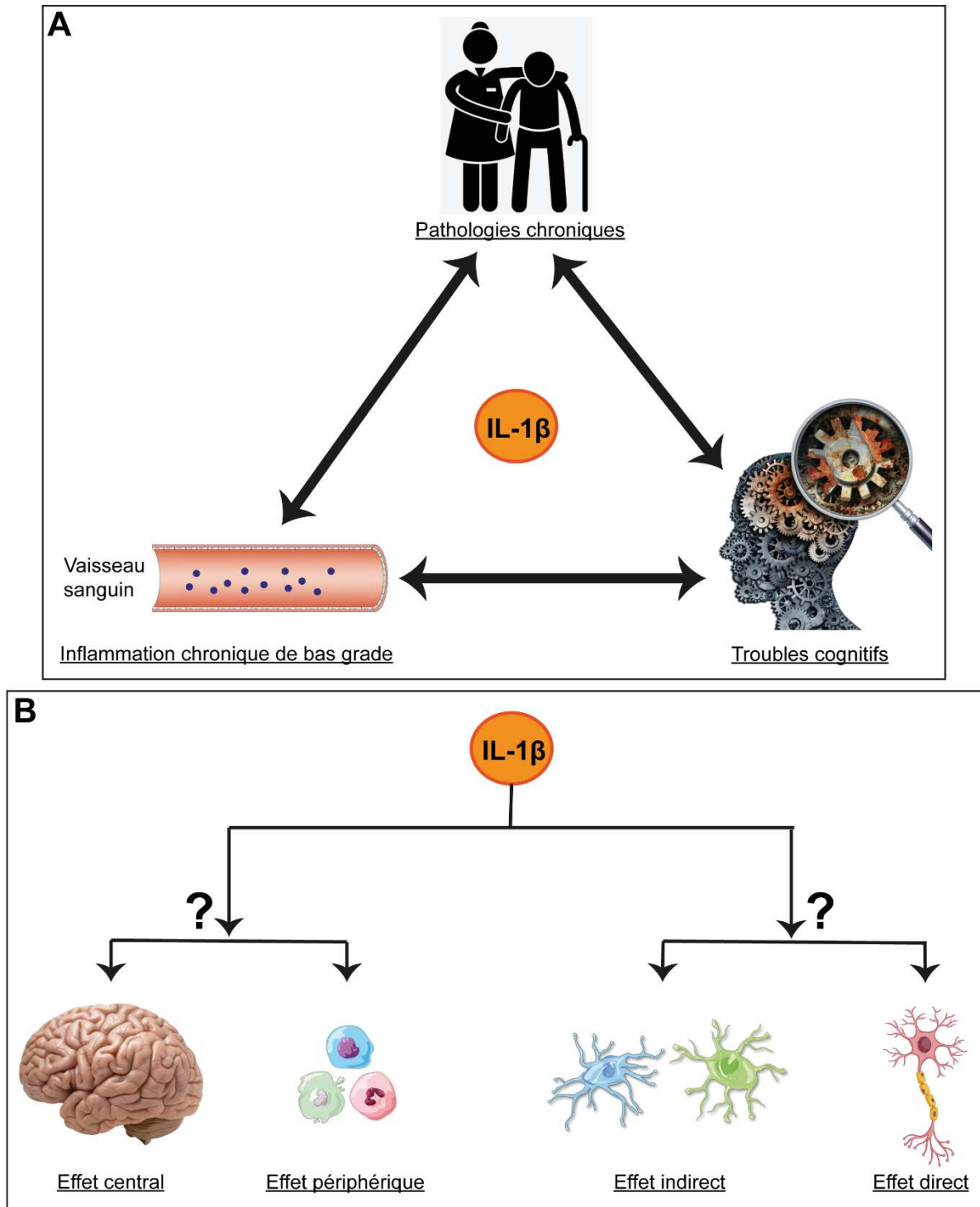


Figure 11 : L'IL-1 β est un acteur central dans les troubles chroniques du fonctionnement cérébral mais ses mécanismes d'action restent encore mal compris.

A) Les niveaux d'IL-1 β sont retrouvés augmentés dans les pathologies chroniques, dans les pathologies avec des troubles cognitifs et au cours des inflammations chroniques de bas grade. Ces différentes situations apparaissent mutuellement associées et l'IL-1 β apparaît comme un élément central dans ces phénomènes. B) Les mécanismes d'action responsables des effets de l'IL-1 β en chronique sont à ce jour inconnus. En chronique, l'IL-1 β pourrait agir au niveau central sur le cerveau ou bien passer par des relais périphériques comme par les cellules du système immunitaire. (suite à la page suivante)

Egalement, les effets de l'IL-1 β en chronique pourraient passer par l'action des cellules gliales (microglie ou astrocytes) ou alors l'IL-1 β pourrait agir directement au niveau du neurone.

Or, l'étude précise des mécanismes mis en jeu dans ces contextes favoriserait une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies neuroinflammatoires chroniques et des acteurs à l'œuvre. Ceci tout en donnant l'opportunité de développer de nouveaux cadres d'approche pour contrer le développement de nombreuses pathologies contre lesquelles peu d'approches thérapeutiques efficaces existent. Et ce d'autant plus que ces mécanismes pourraient être communs à différentes pathologies. Voilà pourquoi mon projet de thèse a fait le choix de se concentrer sur la cytokine IL-1 β qui est retrouvée augmentée dans les pathologies neuroinflammatoires chroniques afin d'étudier les effets spécifiques et directs de cette cytokine sur les neurones et la cognition. Dans ce cadre, nous avons formulé l'hypothèse qui est au centre de ce projet de recherche, qui est que l'exposition chronique à l'IL-1 β affecterait de manière délétère le comportement et que ses effets passeraient par une dérégulation d'une composante de l'épigénétique neuronale particulière, la réponse aux cassures double-brin de l'ADN. (figure 12)

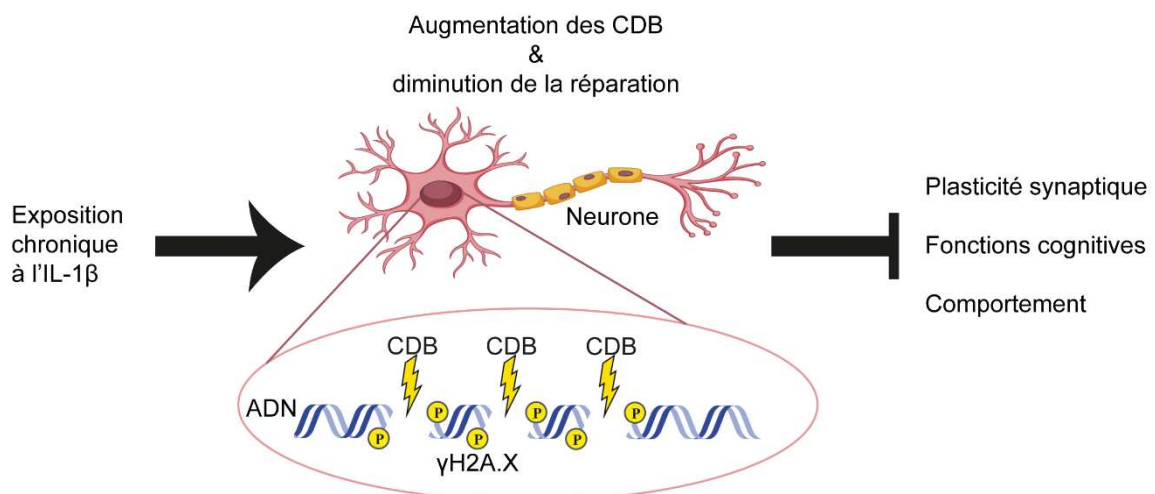


Figure 12 : Hypothèse de travail du projet de thèse

L'exposition chronique à l'IL-1 β induirait une augmentation des CDB dans les neurones tout en dérégulant leur réponse aux dommages à l'ADN de type CDB. Cette accumulation de CDB dans le noyau des neurones perturberait leur fonctionnement qui se traduirait par une altération de leur plasticité de réponse avec des conséquences délétères sur le comportement à l'échelle de l'individu.

OBJECTIFS DE LA THESE

Les objectifs de ce travail de thèse ont consisté à étudier l'impact de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur le neurone et ses conséquences sur la réponse aux CDB, le comportement et la cognition. Du fait de l'importance du maintien de l'équilibre entre formation et réparation des CDB dans le neurone dans le fonctionnement physiologique optimal du neurone qui sous-tend la cognition et le comportement, nous avons posé l'hypothèse que l'IL-1 β pourrait déréguler cet équilibre.

Alors que la neuroinflammation chronique est un phénomène retrouvé et impliqué dans de nombreuses pathologies neurologiques, sa complexité en terme de nombre d'acteurs, des mécanismes qui articulent leurs actions, et des interactions à l'échelle des cellules et des organes rend son étude délicate. Afin de pouvoir mieux comprendre ce phénomène et ses conséquences, nous avons fait le choix de nous concentrer sur les effets chroniques de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β sur l'équilibre des CDB neuronales et la cognition.

Au cours de ces 3 années, nous avons d'abord cherché à caractériser les effets de l'exposition chronique systémique à l'IL-1 β à l'aide de pompe osmotiques implantées en sous cutanée chez la souris sur le comportement. Nous avons apporté une attention particulière à la mise en place de protocoles de test pour évaluer le comportement spontané comme l'anxiété et la cognition avec un focus sur la mémoire spatiale.

Ensuite, nous avons cherché à identifier les acteurs cellulaires impliqués dans les effets observés. L'utilisation des techniques de marquage de coupes de tissus ont rendu possible l'exploration des populations de cellules gliales et des neurones immatures au sein du cerveau des souris exposées à l'IL-1 β .

Enfin, nous nous sommes intéressé aux mécanismes moléculaires impliquant la signalisation de la cytokine IL-1 β dans le neurone avec un focus sur les CDB et les troubles de la cognition. Pour cela, outre le marquage de coupes de cerveaux, nous avons utilisé des modèles transgéniques de souris afin d'explorer le rôle joué par le récepteur IL-1R1 et le variant d'histone H2A.X impliqué dans la réponse aux CDB. Ces modèles de délétion conditionnels et inductibles nous ont permis de cibler efficacement les gènes d'intérêt dans les neurones excitateurs de l'hippocampe.

MATERIEL ET METHODE

I. TABLEAU DES RESSOURCES

Réactif ou ressource	Source	Identifiant
Anticorps (dilution)		
Anti-53BP1 lapin polyclonal (1/500)	Novus	Cat#NB100-304; RRID: AB_10003037
Anti-DCX lapin polyclonal (1/2000)	Synaptic System	Cat#326-003; RRID:AB_2620067
Anti-GFAP souris monoclonal (1/1000)	Millipore	Cat#MAB3402; RRID:AB_94844
Anti-IBA1 lapin polyclonal (1/1000)	Wako	Cat#019-19741; RRID:AB_839504
Anti-MAP2 poulet polyclonal (1/1000)	Abcam	Cat#ab5392; RRID: AB_2138153
Anti-NeuN souris monoclonal (1/500)	Merck	Cat#MAB377; RRID:AB_2298772
Anti-souris Alexa Fluor 488 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A11029; RRID: AB_138404
Anti-lapin Alexa Fluor 488 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A11034; RRID: AB_2576217
Anti-lapin Alexa Fluor 546 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A11035; RRID: AB_2534093
Anti-lapin Alexa Fluor 594 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A11037; RRID: AB_2534095
Anti-souris Alexa Fluor 594 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A11029; RRID: AB_138404
Anti-poulet Alexa Fluor 594 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A32759; RRID: AB_2762829
Anti-poulet Alexa Fluor 633 chèvre (1/500)	ThermoFisher	Cat#A21103; RRID: AB_1500591
Anti-lapin biotinylé RTU chèvre	Vector Laboratories	Cat#BP-9100

Produits chimiques et protéines recombinantes		
Albumine de sérum bovin (BSA)	Euromedex	Cat#04-100-811-0
Sérum de chèvre	ThermoFisher	Cat#31873
Buprénorphine chlorhydrate	AnimalCare	Cat#XVD130
Alcool 2,2,2-tribromoéthyle	Merck	Cat#T48402
Alcool Tertiaire-amyle	Merck	Cat#240486
Tamoxifène	Merck	Cat#T5648
Crème dépilatoire Silk & Fresh	Veet	N/A
Gel oculaire Humigel	Virbac	Cat# 3597132001052
Huile de Maïs	Sigma-Aldrich	Cat#C8267
Réactifs, kits et consommables		
Kit ABC Elite Vectastain	Vector laboratories	Cat#PK-6100
Kit Substrat DAB	Vector laboratories	Cat#SK-4100
Kit blocage Avidine/Biotine	Vector laboratories	Cat#SP-2001
DAPI	Merck	Cat#D9542
Mini-pompe osmotiques	Alzet	Cat#2004
Fil de suture PGLA vetsuture	Noévia	Cat#PGLA2CN
Agrafes chirurgicales Reflex Clips	WPI	Cat#500346
Milieu de montage Prolong Gold	ThermoFisher	Cat#P36934
Milieu de montage Tissue-Tek Glas	Sakura	Cat#6419
Paraformaldéhyde 32% (PFA)	Euromedex	Cat#15714
ELISA kit Quantikine IL-1 beta souris	R&D systems	Cat#MLB00C
Gel Diet Recovery	ClearH2O	Cat#72-06-5022
Céréales Froot Loops	Kellogg's	N/A

Modèles expérimentaux		
Souris B6 (C57BL/6JRj)	Janvier LABS	RRID:MGI:2670020
Souris B6.CamKII α -iCre	G. Schutz Casanova <i>et al.</i> , 2001	N/A
Souris B6.IL-1R1fl/fl	A. Waisman Abdulaal <i>et al.</i> , 2016	N/A
Souris B6.H2A.Xfl/fl	Bassing <i>et al.</i> , 2002	N/A
Oligonucléotides		
CAMK1: 5'- GGTTCTCCGTTTGCCTCAGGA	Sigma	N/A
CAMK17: 5'- GCTTGCAGGTACAGGAGGTAGT	Sigma	N/A
CAMK5: 5'- CTGCATGCACGGGACAGCTCT	Sigma	N/A
1362: 5'- CCTTCCCGGAGTCTCGGCCCC	Sigma	N/A
2125A: 5'- CAGCCTGTCTTCAGTCAACGGG	Sigma	N/A
X3NR1: 5'- GCAGCCTCACCAGGTGGG	Sigma	N/A
2959_32: 5'- CTAGTCTGGTGGAACTTACATG C	Sigma	N/A
2959_33: 5'- AACTGAAAGCTCAGTTGTATAC AGC	Sigma	N/A
2961_37: 5'- GTACTACTATCTGGAAAGGTTG TGG	Sigma	N/A
Logiciel, algorithmes et appareils		
Fiji	ImageJ	https://imagej.net/Fiji

GraphPad Prism 8	GraphPad	https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/
Logiciel ANY-maze	Ugo Basile	Cat#60000
Ethovision XT 15	Noldus	N/A
Logiciel R V4.0.2	R core Team	https://www.R-project.org/
Logicile RStudio V2022.02.3-492	RStudio Team	http://www.rstudio.com/
Anaconda pour python 3.6	Anaconda	https://www.anaconda.com/
Logiciel Leica Application (LAS) V3.7	Leica	N/A
Logiciel d'annotation video ANVIL	M. KIPP	http://www.anvil-software.org/
Logiciel SoftMax Pro GxP V5.4	Molecular Devices	Cat#SMP54-GXP- 10UL
Logiciel SkanIt V2.4.5 Res. Ed.	Thermofisher	Cat#5187139
Lecteur de plaque Versamax	Molecular Devices	Cat#VERSAMAX
Lecteur de micro-plaque Varioskan	Thermofisher	Cat#VL0000D0
Pompe Mini-peristaltic II	Harvard Apparatus	Cat#70-2027
Microtome à glissière	Leica	Cat#SM2010R
Microscope confocale SP8 LIGHTNING	Leica	N/A
Microscope à épifluorescence BX-41	Olympus	Cat#BX41-B
Labyrinthe de Barnes pour souris	Ugo Basile	Cat#40193
Labyrinthe en croix surélevé EPM3C	Bioseb	Cat#BIO-EPM3C
Caméra vidéo modèle 580X	Toshiba	N/A
Caméra USB ACA1300-60gm GigE	Basler	Cat#106200
Camera couleur digitale DFC300 FX	Leica	Cat#DFC300

II. MODELES EXPERIMENTAUX MURINS

Les souris sont hébergées en accord sous le contrôle des services vétérinaires nationaux et selon les directives Européennes (EEC Council directive, 2010/63/EU, September 2010).

Les souris C57Bl/6J mâles ont été commandées chez Janvier-Labs (St-Berthevin, France). Les souris transgéniques homozygotes pour H2A.X (H2a.xflox), homozygotes pour IL-1R1 (Il-1r1flox) et hétérozygotes pour la Cre-ERT2 sous promoteur CAMKII α (CamK2 α -Cre-Ert2) ont font l'objet des protocoles d'éthiques APAFIS #6483-2016072516333164 v3 et #14514-2018060113422025 v2 approuvés par le comité d'Ethique sur l'Expérimentation Animale CEEA N° 122 affilié au Comité National de Réflexion Ethique sur l'Expérimentation Animale, et par le Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Les souris sont hébergées à 5 animaux par cages maximum dans un environnement standardisé, contrôlé pour la température et l'hygrométrie, sous un cycle jour/nuit de 12 h et un accès libre à l'eau et à la nourriture. A 6 semaines, les souris transgéniques CamK2 α -Cre-ERT2 - H2a.xfl/fl et CamK2 α -Cre-ERT2 - Il-1r1f/flx (Figure 13) étaient injectées avec une solution de tamoxifen dilué dans de l'huile de maïs (0,1 mg/g/jour pendant 5 jours en IP).

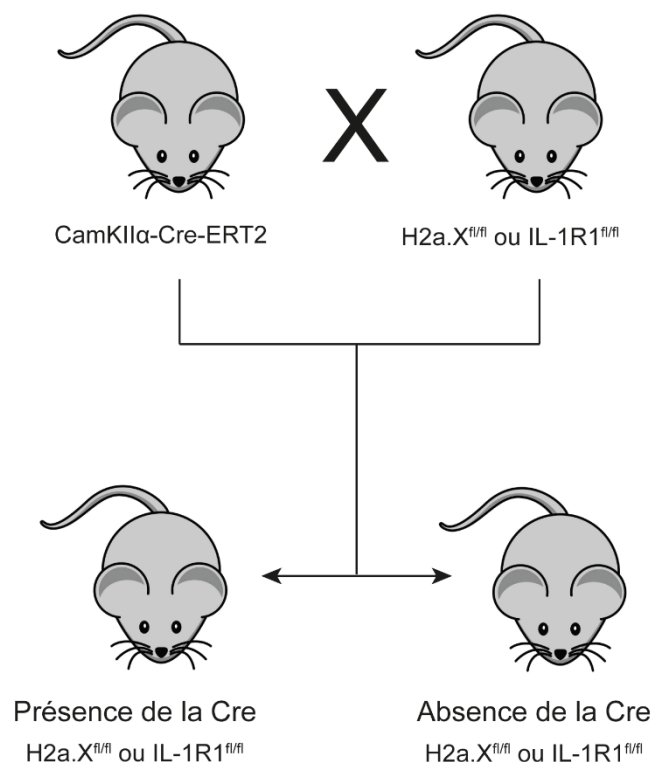


Figure 13 : Croisements réalisés pour l'obtention des souris transgéniques exprimant ou non la Cre recombinase.

Les souris CamK2 α -Cre-ERT2 et les souris H2A.Xfl/fl ou IL-1R1fl/fl (où les gènes cités sont flanqués de sites loxP) ont été accouplées pour obtenir des souris dont les gènes H2A.X ou IL-1R1 sont systématiquement flanqués mais chez qui une partie des souris expriment la Cre recombinase et l'autre non.

III. DETAILS DES METHODES EMPLOYEES

1. Implantation des mini-pompes

A 8 semaines d'âge ou 4 semaines après induction du KO d'H2a.X ou d'Il-1r1, les souris ont été anesthésiées (0,5mg de Tribromoéthanol/g en IP) et analgésiées (0,1mg de Buprénorphine/kg en SC) après l'anesthésie puis au réveil et ensuite toutes les 24h jusqu'à disparition des signes de souffrance. Les souris étaient installées sur un coussin chauffant pendant la chirurgie jusqu'à leur réveil. Les souris ont été épilées en regard de la région interscapulaire (crème dépilatoire) puis la zone a été nettoyée à l'éthanol 70% avant incision cutanée puis introduction des mini-pompes osmotiques (Alzet), par mise en place d'une gouttière sous-cutanée. Les pompes ont été remplies d'une solution saline (0,9% NaCl, 0,5% BSA) ou d'IL-1 β (5 μ g/kg/jour dans saline-BSA) 24 heures avant implantation et amorcées dans du PBS stérile à 37°C pour favoriser l'amorçage de l'infusion. L'incision a été refermée par points de suture séparés (fil résorbable, Vetsuture). Le suivi post-opératoire a consisté par une analgésie jusqu'à disparition de signes de souffrance et de la nourriture gélatinisée (Gel Diet) déposée dans la cage pendant 48 heures. Les souris ont été suivies tous les jours pendant 1 semaine puis tous les 7 jours jusqu'aux tests comportementaux.

2. Tests comportementaux

24 jours après implantation des pompes, le comportement et les capacités cognitives des souris ont été évalués à l'aide de différents tests comportementaux. Les animaux étaient acclimatés au moins 1h dans la pièce de comportement avant le début des procédures qui présente une lumière tamisée et des repères spatiaux accrochés aux murs. Les expérimentateurs quittent la pièce pendant la durée du test qui est filmé par une caméra digitale (Toshiba) ou USB (Basler).

2.1. LABYRINTHE EN CROIX SURELEVE (EPM)

Afin de tester les niveaux d'anxiété et d'activité locomotrice, les souris ont été exposées en premier test au labyrinthe en croix surélevé (EPM). Ce dispositif est constitué de deux segments perpendiculaires formant une croix surélevée à 50 cm du sol (Bioseb). Parmi les 4 bras constitués (75x5 cm), 2 alignés sont entourés de murs opaques (fermés) alors que les 2 autres sont libres (ouverts). Pour ce test, la souris est déposée au croisement des bras, face au bras ouvert, et est libre d'explorer le labyrinthe pendant 10 minutes. La souris est ensuite déposée dans une cage différente de la cage d'élevage jusqu'à la fin du test pour ne pas influencer les congénères. Entre chaque souris, le dispositif était nettoyé à l'alcool 70% et séché pour enlever tout indice

olfactif. Le comportement est filmé, enregistré, et les données sont traitées par logiciels propriétaires (Bioseb et Anymaze). Les variables mesurées sont le temps passé et le nombre d'entrées dans chaque bras et la distance totale parcourue sur les 5 premières minutes ou sur les 10 minutes d'exploration et le pourcentage de temps d'immobilité. Une souris était considérée entrée dans un bras lorsque 75% de la masse détectée de la souris franchissait une section. Un script réalisé sur R permettait ensuite l'extraction des données brutes fournies par le logiciel.

2.2. RECONNAISSANCE DE NOUVELLE LOCALISATION D'OBJET (NPR)

Afin de tester les capacités de consolidation de la mémoire spatiale chez les souris, le test de localisation d'objet déplacé (NPR) a été réalisé. Le dispositif est constitué d'une arène en plexiglas transparent (90x40x40cm) fabriquée au laboratoire. Un repère est présent sur une des parois servant d'indice spatial proximal. Dans la cage sont placés deux objets identiques. Pendant une étape de première exploration et d'habituation aux objets, la souris est placée au centre de l'arène et laissée libre d'explorer pendant 10 minutes les deux objets puis la souris est remise dans sa cage.

Après 3h, l'étape de test consiste à faire explorer à nouveau par la souris l'arène où l'un des deux objets est déplacé pendant 10 minutes avant de la remettre dans sa cage. Après chaque souris, l'arène et les objets sont nettoyés à l'alcool à 70 % et séchés pour enlever tout indice olfactif. Le comportement est filmé et enregistré. Le temps de flairage considéré comme de l'exploration (bout du nez en contact de l'objet, tête perpendiculaire à l'objet, les 4 pattes au sol), le temps de comportement de jeu (monte ou s'appuie sur l'objet), et le nombre d'itérations de chacun de ces comportements a été analysé manuellement pour chacun des objets à l'aide d'un logiciel libre d'annotation de vidéo (ANVIL). Le pourcentage de temps d'exploration de l'objet déplacé est calculé en divisant le temps d'exploration de l'objet déplacé par le temps total d'exploration des deux objets. Le biais de latéralité, de préférence innée pour un objet et la distance parcourue étaient quantifiées à l'aide d'un script développé en Python au sein de notre équipe.

2.3. RECONNAISSANCE D'OBJET NOUVEAU (NOR)

Afin de tester la rétention de mémoire déclarative globale, le test de reconnaissance d'objet a été utilisé. Le dispositif utilisé est le même que pour le NPR. 24h après la phase de test du NPR, la souris est déposée au centre de l'arène où l'objet qui n'avait pas été déplacé pendant le NPR est remplacé par un nouvel objet différent en forme, texture et couleur. La souris est laissée libre d'explorer les objets pendant 10 minutes puis est replacée dans sa cage. Le comportement est filmé et enregistré, le temps de flairage, de jeu et la distance parcourue ont été quantifiés comme décrit pour le NPR. Entre chaque souris, l'arène et les objets étaient nettoyés.

2.4. LABYRINTHE DE BARNES

Afin de tester les capacités d'apprentissage et de rétention de la mémoire spatiale à long-terme, un protocole en labyrinthe de Barnes a été mené. Le dispositif consiste en un plateau métallique d'un mètre de diamètre à bords libres présentant à sa périphérie 20 trous (diamètre 5cm, localisés à 2cm du bord) équidistants fermés par des cupules noires magnétiques. L'un des trous appelé trou cible donne accès à une boîte d'échappement noire cachée sous le plateau. Le dispositif était placé au centre d'une pièce avec de multiples repères visuels (proximaux et distaux) et une caméra située centralement au-dessus. En plus de l'aversion pour les espaces ouverts et à la lumière directe de la pièce, une récompense alimentaire (Froot Loops) est utilisée pour motiver les souris à quitter le plateau par le trou cible.

Les souris étaient placées en cage individuelle 3 jours avant le début du test sauf pour les souris qui ont réalisé une seconde fois le test 1 mois après le premier et étaient déjà en cage individuelle. Le premier jour, les souris sont habituées au dispositif en les plaçant au centre du plateau et laissées libre d'explorer pendant 3 minutes puis elles sont guidées jusqu'au trou cible pour rester pendant 2 minutes dans la boîte d'échappement. Une récompense est présente dans la boîte pendant toute la durée de cette étape. Entre chaque passage, le dispositif est nettoyé à l'éthanol 70%.

Les animaux sont ensuite entraînés sur 5 jours. Chaque souris est déposée sur un plateau sous une cloche opaque et amenée ainsi au point de départ sur la table de Barnes. La cloche est retirée au début de l'essai. Les souris ont 3 minutes maximum pour trouver le trou cible puis sont laissées 1 minute dans la boîte d'échappement dans laquelle la récompense est alors ajoutée. La procédure de test consiste chaque jour à 3 essais (2 le matin et 1 l'après-midi) sauf mentionné autrement. Les deux essais du matin étaient espacés de 15 minutes. Au cours des essais, le site de départ changeait pour favoriser l'orientation spatiale à l'aide des indices visuels. A la fin de la période d'entraînement, la mémoire a été testée 24h après le dernier essai. A ce moment, la boîte d'échappement était remplacée par une cupule et la souris était déposée au centre du plateau et laissée libre d'explorer pendant 90 secondes.

Les vidéos ont été analysées en direct par le logiciel de tracking (Ethovision) qui calcule le temps à trouver le trou cible, la distance parcourue et le nombre d'erreurs commises de visites de trous avant de trouver le trou cible. A l'étape de test de rétention de la mémoire, les paramètres de temps passé dans chacun des 4 quadrants et le nombre de visite des différents trous ont été analysées par le logiciel. Le quadrant cible étant composé du quart de la table couvrant les 5 trous centrés sur le trou cible (Figure 14, A). Les stratégies utilisées par les souris pour chercher le trou cible ont été évaluées manuellement par l'expérimentateur en double aveugle des caractéristiques de groupe et de génotype des souris (Figure 14, B). Il s'agit des stratégies spatiale (s'oriente directement vers la cible en utilisant l'observation des indices de la pièce), sériée (fait du trou à trou pour finir par trouver la cible), mixte (combinaison de spatiale et de sériée) et aléatoire (recherche désordonnée). Le pourcentage représenté par chaque stratégie a été calculé par jour en faisant d'abord la moyenne entre les 2 essais du matin, puis la moyenne avec l'essai de l'après-midi pour chaque groupe de souris. Un script réalisé sur R permettait l'extraction et facilitait l'analyse statistique des données brutes fournies par le logiciel.

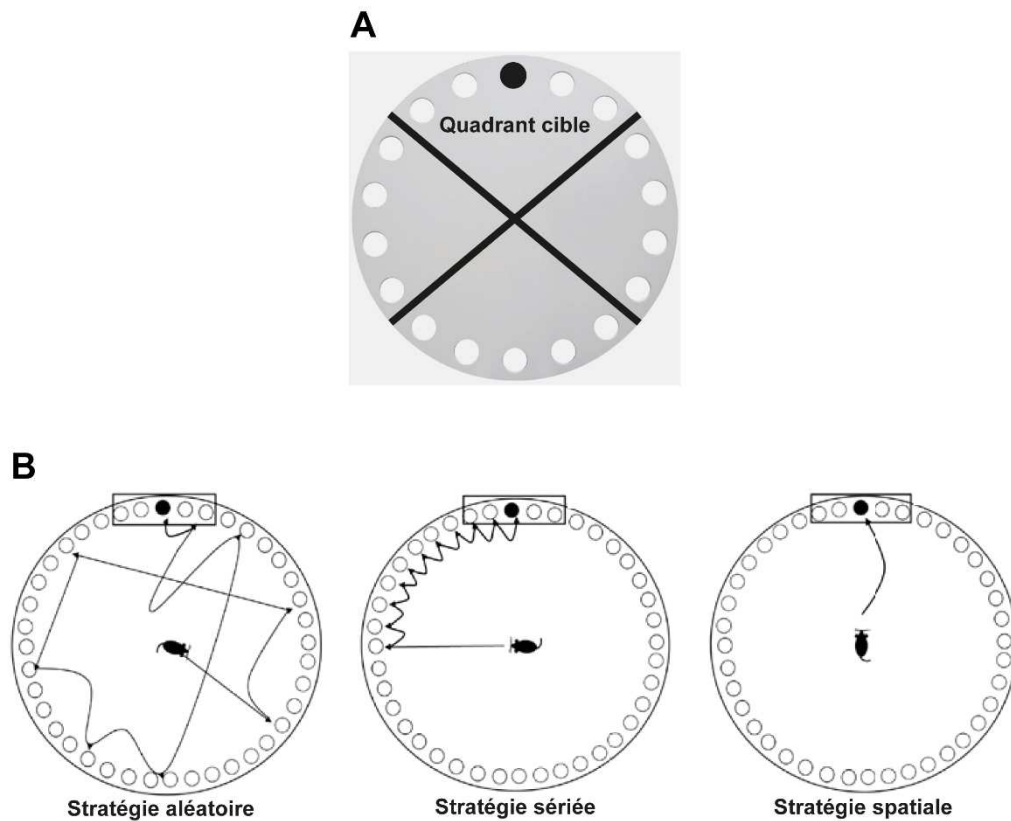


Figure 14 : Délimitation du plateau du labyrinthe de Barnes et stratégies de navigation utilisées par les souris.

A) Le quadrant cible correspond au quart du plateau contenant le trou cible et les 2 trous adjacent de chaque côté. B) Illustration des stratégies de recherche utilisées par les souris pour trouver le trou cible dans le labyrinthe de Barnes avec la stratégie aléatoire, la stratégie sériée et la stratégie spatiale (adapté de MARICHAL-CANCINO et al., 2018)

3. Analyse histologique de coupes de cerveaux

Les souris ont été sacrifiées par sédation profonde (1g de Tribromoéthanol/kg en IP) au plus tôt 24h après le dernier test de comportement pour permettre la réparation d'éventuelles CDB physiologique dans les neurones (Suberbielle et al., 2013). Les souris ont été exsanguinées par perfusion intracardiaque d'une solution saline avant collecte du cerveau. Un hémisphère a été stocké à -80°C pour les analyses biochimiques. L'autre hémisphère a été fixé (4% PFA, 48h, 4°C) puis lavé avec du PBS (24h à 4°C). L'hémisphère a ensuite été transféré dans une solution de sucrose (30% sucrose-PBS, 24h, 4°C), puis des sections coronales de $25\mu\text{m}$ d'épaisseur ont été obtenues au microtome à glissières avant stockage dans une solution cryopréservante (30% éthylène glycol – 30% glycérol – PBS, -20°C) jusqu'à utilisation.

Pour les marquages par immunofluorescence, les coupes ont été lavées et perméabilisées (0.5% TritonX100-TBS). Après démasquage des antigènes par tampon citrate (10% acide citrique 0.1M – 40% citrate de sodium 0.1M - H₂O, 10min, 100°C), une étape de blocage des peroxydases endogènes (10% méthanol - 3% H₂O₂)

– TBS) puis des sites non spécifiques (5% BSA – 5% sérum de chèvre - 0.1% Tween20 – TBS) ont été réalisés toujours à température ambiante. Les coupes ont ensuite été incubées avec une solution d'anticorps primaires (anticorps primaires - 3% sérum de chèvre - 0.1% Tween20 – TBS, sur la nuit, 4°C). Après plusieurs lavages (0.1% Tween20 – TBS), les coupes ont été incubées avec une solution d'anticorps secondaires (2h, température ambiante, à l'abris de la lumière). Les coupes ont ensuite été lavées puis incubées en présence de DAPI (1µg/mL) et montées sur lames.

Pour les marquages par immunohistochimie, la procédure était la même que pour l'immunofluorescence à ceci près qu'une étape de blocage de la biotine endogène était ajoutée avant marquage par l'anticorps primaire. Puis une étape de révélation du signal était réalisée après une étape de reconnaissance Avidine-Biotine (Vectorlabs), au DAB. Les coupes étaient montées sur lame puis laissées sécher 48h à température ambiante avant déshydratation au xylène puis scellées.

4. Analyse microscopique

Les lamelles et les coupes de cerveaux marquées en immunofluorescence et en immunohistochimie ont été observées en utilisant un microscope à épifluorescence (Modèle BX-41, Olympus).

L'objectif 40X a été utilisé pour le comptage manuel des neurones avec des foyers de marquage 53BP1 au niveau de l'hippocampe et du cortex somatosensoriel. Le marquage 53BP1 est localisé dans les noyaux et prend un aspect de marquage diffus seulement dans les neurones, ce qui permet de discriminer facilement les neurones des cellules gliales (TORRES et al., 2013). Le cortex somatosensoriel a été repéré d'après l'atlas stéréotaxique de référence (PAXINOS & WATSON, 2006). Pour chaque animal, la moyenne des neurones avec des foyers de cassures a été calculée à partir des comptages effectués sur au moins 2 coupes pour le cortex et 3 coupes pour le gyrus denté et la corne d'Ammon de l'hippocampe.

L'objectif 20X a été utilisé pour le comptage manuel des neurones immatures marqués par la double-cortine au niveau du gyrus denté et le nombre moyen de nouveaux neurones par coupe calculé à partir d'au moins 3 coupes par individu. Les cellules gliales marquées à la GFAP et IBA1 ont été comptées manuellement sur au moins 3 coupes successives à l'aide du logiciel FIJI à partir des photos de la zone dorso-proximale du gyrus denté prises à l'aide d'une caméra (DFC300 FX) d'un logiciel (LAS). Les comptages ont ensuite été rapportés à la densité de cellules par cm³ de tissu.

A des fins d'illustration, des images ont été prises à l'objectif 60X à immersion d'un microscope confocal (SP8). Des piles d'images en z ont été réalisées (Z-stack, pas de 500 nm), sous forme d'une mosaïque couvrant la région de l'hippocampe. Après un traitement de l'image par collage de la mosaïque, la projection de piles d'images a été réalisées avec le logiciel FIDJ.

5. Analyse de l'IL-1 β circulante par méthode ELISA

Après anesthésie, le sang a été prélevé par ponction intracardiaque ou mandibulaire et laissé à coaguler (20min, température ambiante) avant d'être centrifugé (10min, 4°C, 2000G) afin de conserver le sérum à -80°C pour une utilisation ultérieure. Les niveaux d'IL-1 β ont été mesurés dans le sérum des souris par le kit ELISA Quantikine selon les consignes du fabricant. La densité optique à 450nm et 540nm ont été analysées par un lecteur de plaque (Versamax).

6. Analyse des populations cellulaires par cytométrie en flux au niveau de l'hippocampe

Au moment du sacrifice, un hémisphère a été microdisséqué sur glace afin d'isoler l'hippocampe et réaliser une analyse par cytométrie en flux des populations cellulaires. Cette démarche a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Nicolas BLANCHARD (Equipe EPIIC, INFINITY). La procédure employée est la même que celle utilisée par Salvioni et al. (SALVIONI et al., 2019). Les cellules ont été analysées par cytométrie en flux (LSRFortessa, BD) et les résultats ont été traités par le logiciel FlowJo (Tree Star).

7. Analyse statistique

Les expérimentateurs ont effectué et analysé les expériences en double-aveugle. L'ordre de passage des souris était rendu aléatoire et l'analyse des vidéos de comportement était faite en aveugle. Les valeurs sont présentées en moyennes +/- erreurs standards (SEM). Les analyses statistiques ont été réalisées avec GraphPad Prism et le logiciel R (interface RStudio). La normalité et l'homoscédasticité des données ont été vérifiées par les tests d'Agostino-Pearson et de Fisher respectivement. La correction de Welch a été appliquée lorsque les variances n'étaient pas égales. La sphéricité a été explorée par le test de Mauchly et la correction de Greenhouse-Geisser était appliquée en cas de non-respect.

La comparaison de l'évolution des moyennes du poids et les paramètres d'apprentissages au cours de la tâche du labyrinthe de Barnes en fonction du temps ont été réalisées à l'aide de modèles linéaire à effet mixte. La comparaison entre le nombre moyen de visites du trou cible et des autres trous a nécessité un test ANOVA à un facteur avec l'appariement lié au traitement. La comparaison des stratégies utilisées par les souris pendant le test du labyrinthe de Barnes a été réalisée par le test du Chi². La comparaison des mesures comportementale dans l'EPM et du comptage des neurones DCX+ dans les cohortes de souris transgéniques a été réalisée à l'aide d'un test ANOVA à 2 facteurs utilisant le traitement et le génotype. La comparaison des moyennes des scores de comportement et de comptages entre 2 groupes de souris a été réalisée à l'aide du test T de Student. Les comparaisons entre la moyenne du score aux tâches du NOR, du NPR et le temps passé dans le quadrant cible du labyrinthe de Barnes avec la valeur seuil de 50% pour les tests avec objets et 25% pour le quadrant ont été réalisées à l'aide du test T de Student à un échantillon

contre la valeur seuil représenté dans ces cas par le hasard. Le test pos-hoc de Bonferroni a été utilisé pour les comparaisons multiples. Chaque test statistique et la correspondance entre le nombre d'étoiles et la p-value sont indiqués dans la légende de chaque figure. L'hypothèse nulle est rejetée au-delà du niveau de significativité statistique fixé à 0.05.

RESULTATS

I. MISE EN PLACE DU MODELE

1. L'implantation de pompes osmotiques permet de mimer l'exposition chronique à l'IL-1 β

Afin d'étudier les conséquences de l'exposition chronique à l'IL-1 β , les souris ont été implantées avec des mini-pompes osmotiques remplies avec une solution saline ou une solution d'IL-1 β . L'IL-1 β était dosée à 5 μ g/kg/jour, dose précédemment établie dans la littérature pour son impact sur l'humeur et l'anxiété (GOSHEN et al., 2008). Pour vérifier l'efficacité de l'infusion par la pompe, les niveaux d'IL-1 β circulante ont été mesurés dans le sérum par ELISA, pendant les 3 semaines d'exposition et à la fin de la semaine d'exploration comportementale (figure 15). Les souris infusées avec l'IL-1 β , appelées "souris IL-1 β " par la suite présentent des niveaux plus élevés d'IL-1 β circulante que les souris infusées avec de la saline ("souris saline"). Le niveau plus faible de cytokine retrouvé chez les souris IL-1 β à J14 est concomitant avec la tendance des pompes à affiner la peau au niveau de leur zone d'infusion. La pose d'une agrafe à ce moment pour maintenir la pompe en sous cutanée se traduit par une ré-augmentation des concentrations sériques d'IL-1 β par la suite pour les souris IL-1 β , sans affecter les souris saline. Ainsi, nous montrons que l'utilisation des pompes osmotiques permet d'exposer de manière chronique les souris à l'IL-1 β .

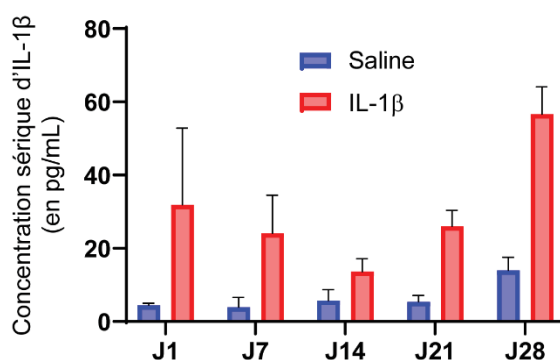


Figure 15 : Les pompes osmotiques remplies d'IL-1 β augmentent les niveaux d'IL-1 β circulante chez les souris implantées.

Les niveaux ont été étudiés à 1, 7, 14, 21 et 28 jours (J) post implantation. Moyenne \pm SEM, n = 2 à 4 souris par jour et par condition.

2. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'affecte pas le poids des souris

Il est connu que l'IL-1 β peut induire le sickness behavior syndrome en phase aiguë au cours duquel il est observé une perte de poids (BLUTHÉ et al., 1995). Les souris ont été visuellement inspectées et régulièrement pesées avant puis après implantation. Les souris montrent une perte de poids qui est majorée dans le groupe IL-1 β dans les

jours suivant la chirurgie (figure 16). Pendant cette période, les souris présentent des signes classiques du sickness behavior syndrome comme une diminution de l'activité locomotrice dans la cage et une posture voutée. Le poids des souris des 2 groupes se stabilise ensuite avant de croître normalement après 7 jours, et n'être plus significativement différents entre les groupes à partir de 21 jours montrant que l'exposition à l'IL-1 β en phase chronique n'a pas d'impact sur le poids des souris. C'est après 21 jours que nous avons débuté les analyses comportementales.

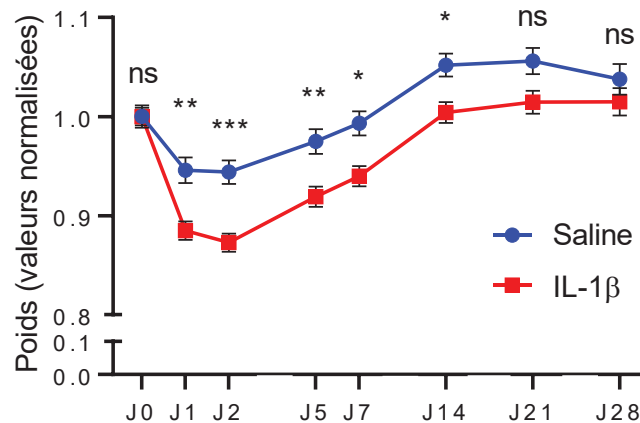


Figure 16 : L'IL-1 β en chronique n'affecte pas durablement le poids des souris.

Courbes de poids mesurés sur 28 jours représentés en valeurs normalisées par rapport au poids moyen initial des souris du groupe saline mesuré le jour (J) de l'implantation (J0). Moyenne \pm SEM, effet du temps (****) et du traitement (**) avec interaction des deux variables (****) par modèle à effet mixte avec correction de Geisser-Greenhouse. ns, non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ par tests de Bonferroni, $n = 29$ souris par condition issues de 3 cohortes indépendantes.

II. CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION CHRONIQUE A L'IL-1 β SUR LE COMPORTEMENT

1. L'exposition chronique à l'IL-1 β ne perturbe pas l'activité locomotrice ni le comportement inné

De nombreux travaux ont établi que l'inflammation était impliquée dans l'expression de troubles émotionnels tel que l'anxiété (LASSELIN et al., 2020). En particulier, Il a été montré qu'en aigu, l'IL-1 β pourrait affecter les performances des souris au test du labyrinthe en croix surélevé (EPM) en diminuant le temps passé dans les bras ouverts et l'activité locomotrice (SWIERGIEL & DUNN, 2007). Afin de savoir si l'exposition chronique à l'IL-1 β avait les mêmes effets sur ce comportement, les souris implantées ont été évaluées avec le test de l'EPM à 24 jours post-implantation (figure 17). Il apparaît que les souris IL-1 β parcourent la même distance que les souris saline au cours du test, indiquant que l'exposition chronique à l'IL-1 β ne modifie pas l'activité locomotrice. Les souris étant par nature des animaux anxieux, elles passent préférentiellement plus de temps dans les bras fermés de l'EPM. Nos résultats montrent que les souris IL-1 β passe le même temps que les souris saline dans les

bras ouverts suggérant que l'exposition chronique à l'IL-1 β ne change pas le niveau d'anxiété des souris.

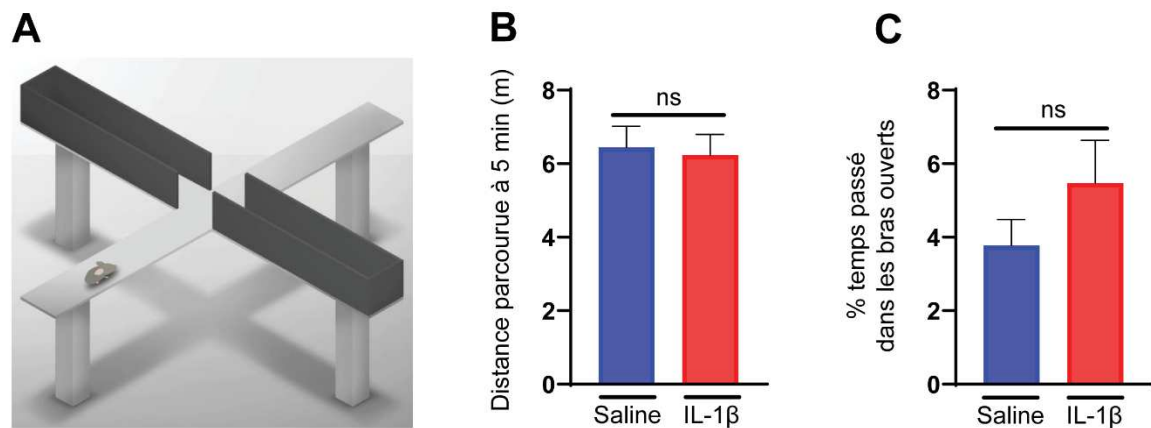


Figure 17 : Les souris IL-1 β présentent un comportement inné similaire aux souris salines dans le test d'EPM.

A) Schéma du dispositif expérimental. B) Distance moyenne parcourue en mètres (m) par les souris de chaque groupe au bout de 5 min. C) Proportion moyenne du temps total passé dans les bras ouverts à la fin du test. Moyenne \pm SEM, ns = non significatif par test-t de Student avec correction de Welch, n = 23 à 27 souris par groupes issues de 3 cohortes indépendantes.

2. L'exposition chronique à l'IL-1 β ne perturbe pas l'apprentissage mais diminue la précision de la mémoire spatiale

Afin de savoir si l'exposition chronique à l'IL-1 β affecte l'apprentissage et la mémoire, les souris ont été évaluées dans le labyrinthe de Barnes. Au cours de la phase d'entraînement, les souris IL-1 β présentent des performances d'apprentissage similaires aux souris saline en terme de distance parcourue et d'erreurs avant de trouver le trou cible (figure 18, A-B). La dynamique d'évolution des stratégies utilisées par les souris au cours des jours est similaire entre les traitements avec l'augmentation progressive de l'utilisation par les souris d'une stratégie spatiale pour trouver le trou cible, cette stratégie étant considérée comme la plus élaborée (figure 18, C-D). Nos résultats montrent que l'exposition chronique à l'IL-1 β n'a pas d'impact sur la capacité d'apprentissage de la mémoire spatiale des souris.

Afin de tester les capacités de rétention de la mémoire spatiale ainsi établie, 24h après le dernier entraînement, la boîte se trouvant sous le trou cible a été remplacée par une cupule empêchant la fuite de la souris de la table. Les principaux résultats sont présentés dans la figure 19. Au cours de ce test, les souris IL-1 β comme saline explorent préférentiellement le quadrant cible, ce qui indique que les souris ont établi une mémoire spatiale à long terme. Cependant, les souris IL-1 β visitent moins souvent le trou cible et tendent à chercher moins longtemps à proximité du trou cible que les souris saline. De plus, les souris IL-1 β utilisent davantage de stratégies non spatiales pour retrouver la zone cible que les souris saline. Nos résultats suggèrent que l'exposition chronique à l'IL-1 β pourrait avoir un effet sur la précision de la mémoire, en l'occurrence la mémoire de référence spatiale.

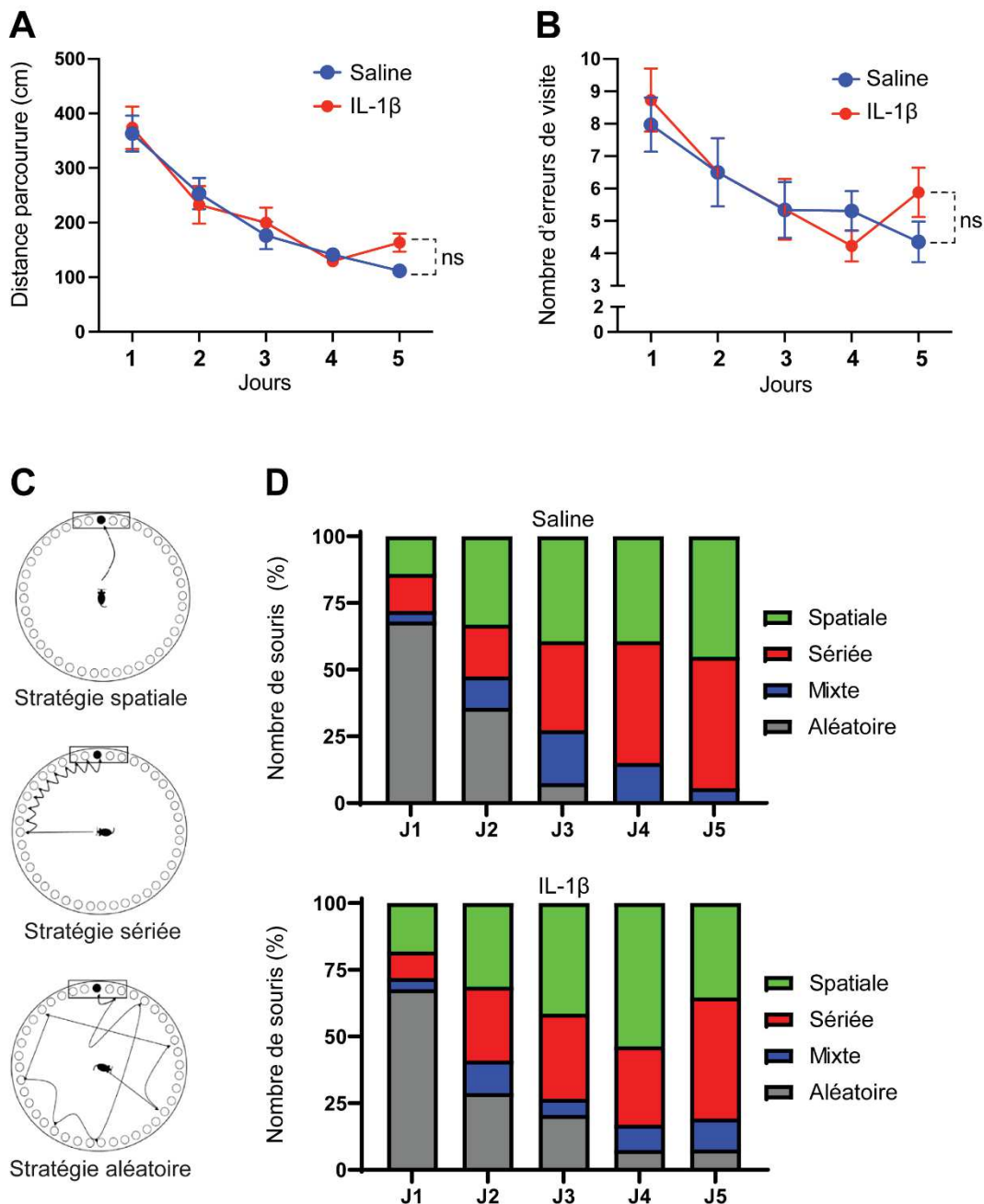


Figure 18 : L'exposition chronique à l'IL-1 β n'affecte pas les capacités d'apprentissage dans le labyrinthe de Barnes.

A-B) Courbes d'apprentissage sur 5 jours d'entraînement représentées en A) par la distance parcourue et B) par le nombre de trous visités (erreurs) avant de trouver le trou cible. C) Exemples de schémas illustrant les stratégies de navigation utilisées par les souris pour trouver le trou cible (adapté de MARICHAL-CANCINO et al., 2018). La stratégie spatiale correspond à une orientation directe vers la cible en utilisant l'observation des indices de la pièce. La stratégie sériée correspond à du trou à trou jusqu'à trouver le trou cible. La stratégie aléatoire correspond à une navigation désordonnée. D) Stratégies moyennes utilisées par journée par les souris du groupe saline (haut) et IL-1 β (bas) au cours des 5 jours d'entraînement pour trouver le trou cible, relié à une boîte de collecte. Moyenne \pm SEM, A-B) Effet du temps ($p < 0.001$) par modèle mixte à effet aléatoire à deux variables dont une est répétée (REML), $n = 16$ à 17 souris par condition issues de 2 cohortes indépendantes.

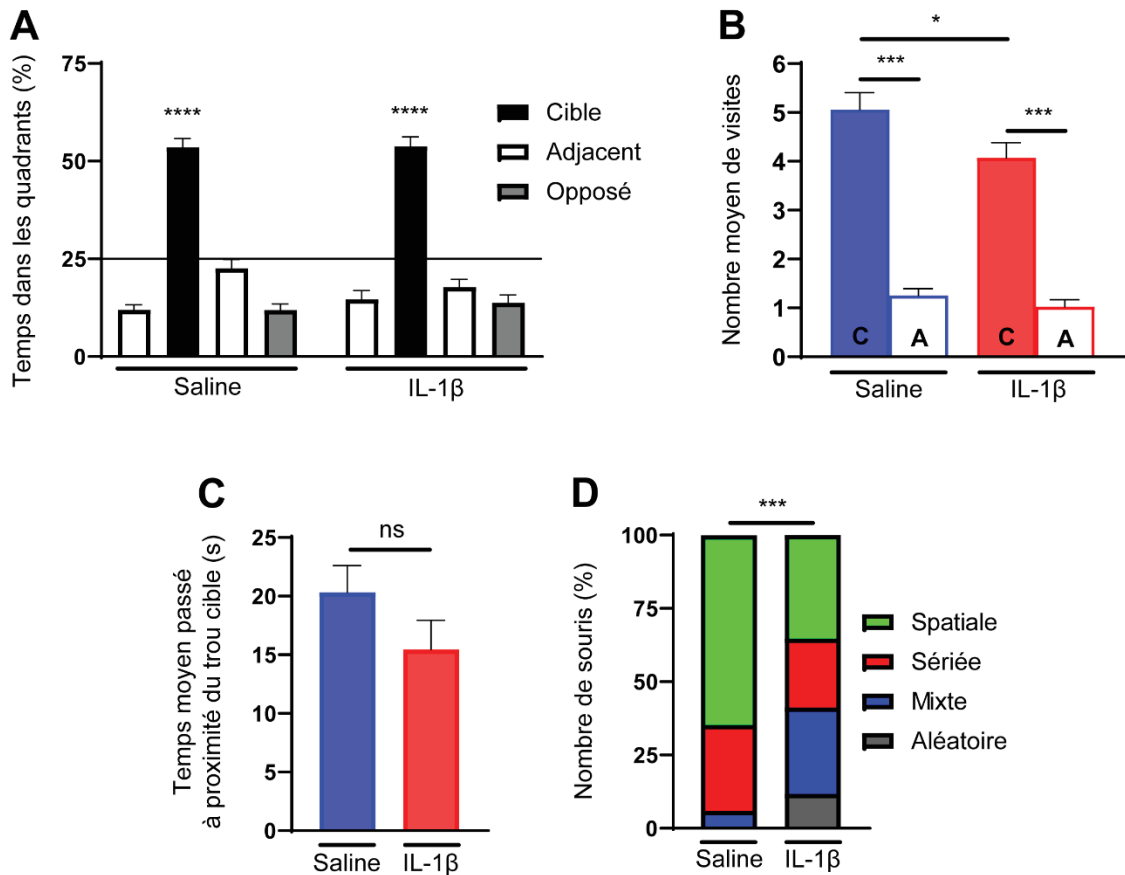


Figure 19 : L'exposition chronique à l'IL-1β diminue la précision de la mémoire spatiale dans le Barnes maze.

Un test de rétention de la mémoire a été réalisé 24h après le dernier entraînement. A) Pourcentage moyen du temps passé dans chaque quadrant du dispositif au cours du test pour chaque groupe. Le seuil de 25% correspondant à l'absence de préférence, et donc au hasard est représenté. B) Nombres moyens de visites du trou cible (C) par rapport aux autres trous (A). C) Temps moyen passé à proximité du trou cible en secondes. D) Stratégies utilisées pour trouver le trou cible. Moyenne \pm SEM, ns= non significatif, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ et **** $p < 0.0001$, par test t à un échantillon de référence par rapport au hasard (25%) en A, ANOVA à une variable avec appariement partiel et tests de Bonferroni en B), par t-test de Student en C), et par test du Chi-2 en D). $n = 15$ à 17 souris par condition issues de 2 cohortes indépendantes.

Suite à ces résultats, nous avons voulu savoir si les effets observés étaient temporaires, c'est-à-dire liés à la période d'exposition à la cytokine, ou s'ils étaient durables dans le temps. Pour répondre à cette question, un mois après la fin de la période d'infusion permise par la pompe les souris ont été à nouveau testées dans le labyrinthe de Barnes. La localisation du trou cible a été changée pour induire une nouvelle phase d'apprentissage. Au cours de la phase d'entraînement, les souris IL-1β présentent des performances d'apprentissage similaires aux souris saline en terme de distance parcourue et d'erreurs avant de trouver le trou cible (figure 20, A-B). Ces résultats montrent qu'un mois après la fin de l'exposition chronique à l'IL-1β, la capacité d'apprentissage de la mémoire spatiale des souris n'est pas affectée. 24h après le dernier entraînement, un test de rétention de la mémoire spatiale a été réalisé. Au cours de ce test, les souris IL-1β tendent à visiter moins souvent le trou cible que

les souris salines (figure 20, C). Nos résultats montrent que l'altération de la précision de la mémoire spatiale perdue un mois après la fin de l'exposition à l'IL-1 β .

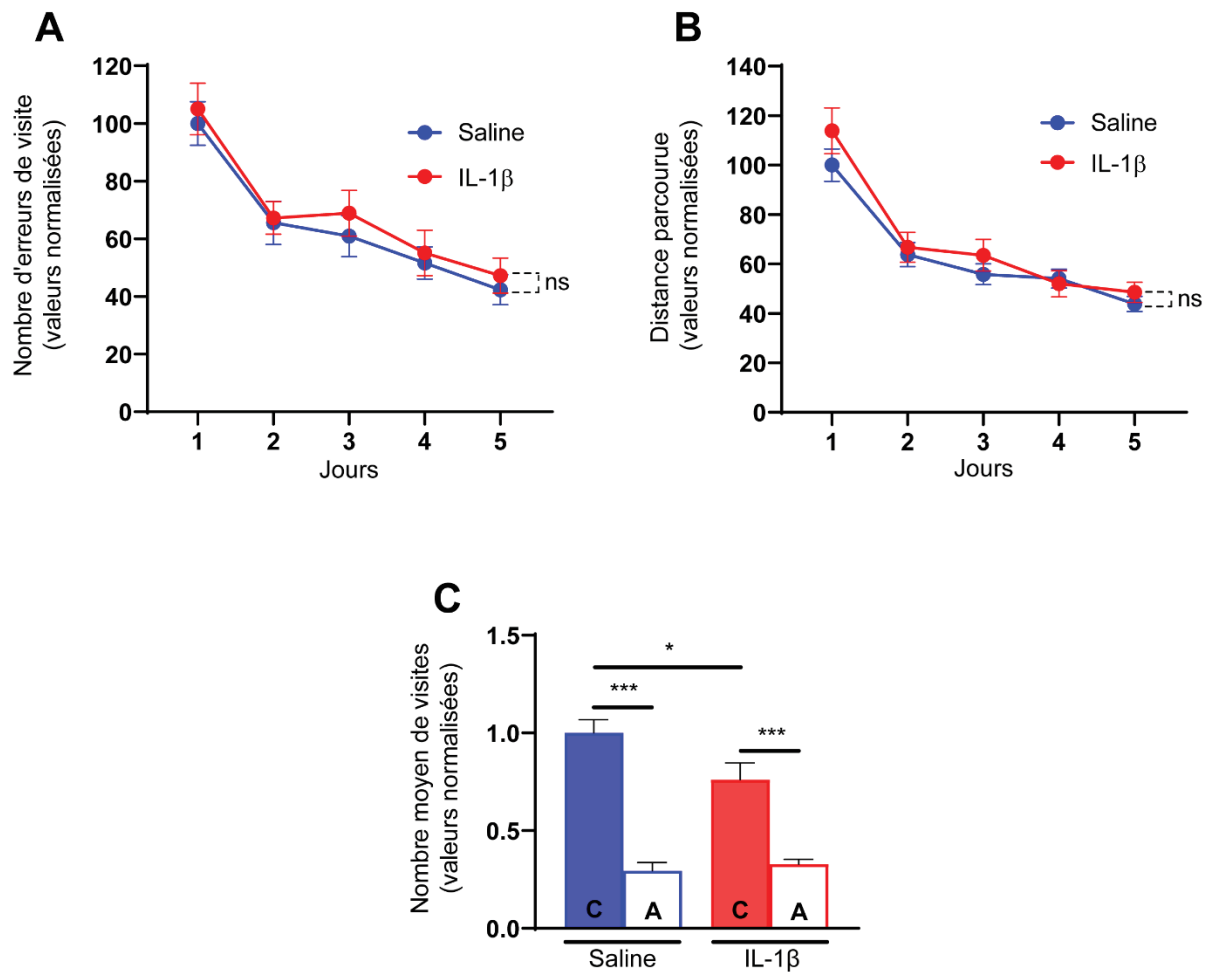


Figure 20 : La diminution de la précision de la mémoire spatiale dans le Barnes maze persiste un mois après l'arrêt de l'exposition chronique à l'IL-1 β .

Suite à 3 entraînements par jours pendant 5 jours, un test de rétention de la mémoire a été réalisé 24h après le dernier entraînement. A-B) Courbes d'apprentissage en valeurs normalisées sur les 5 jours d'entraînement représentées en A) par la distance parcourue et B) par le nombre de trous visités (erreurs) avant de trouver le trou cible. C) Nombres moyens de visites du trou cible (C) par rapport aux autres trous (A). Moyenne \pm SEM, ns= non significatif, * p <0.05 et *** p <0.001, par modèle mixte à effet aléatoire à deux variables dont une est répétée (REML) avec effet du temps (p <0.001) en A) et B), par ANOVA à une variable avec appariement partiel et tests de Bonferroni en C). n = 15 à 17 souris par condition issues de 2 cohortes indépendantes.

3. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas la mémoire de reconnaissance d'objet

Puisque certaines composantes fines de la mémoire apparaissent être affectées par l'exposition chronique à l'IL-1 β , afin de mieux définir quelle composante été altérée, les souris ont d'abord été évaluées dans le test de reconnaissance d'objet. Après habituation à deux objets identiques, les souris ont été testées après un délai de 24h en substituant un des objets par un nouvel objet (figure 21). Les souris IL-1 β , comme les souris saline, apparaissent capables de discriminer le nouvel objet de l'objet familier en explorant davantage l'objet nouveau que l'objet familier. Nos résultats indiquent que l'exposition chronique à l'IL-1 β ne perturbe pas la mémoire de reconnaissance.

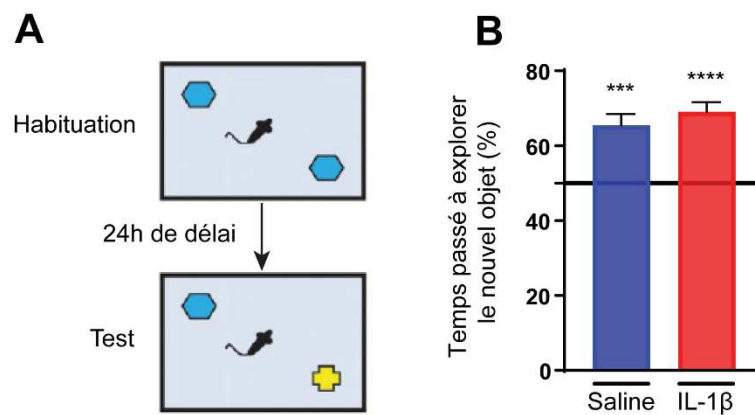


Figure 21 : L'exposition chronique à l'IL-1 β ne perturbe pas la mémoire de reconnaissance d'objet.

A) Schéma de la procédure expérimentale. B) Test de reconnaissance d'objet pour évaluer la mémoire générale 24h après l'habituation à 2 objets identiques. Valeurs moyennes correspondant au temps dédié à l'exploration du nouvel objet exprimé en pourcentage du temps total d'exploration des objets. Le seuil de 50% correspondant à l'absence de préférence est représenté. Moyenne \pm SEM, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ par test t à un échantillon de référence par rapport au hasard (50%), $n = 14$ souris par groupe issues de 2 cohortes indépendantes.

4. L'exposition chronique à l'IL-1 β perturbe la consolidation de la mémoire spatiale

Afin d'approfondir notre compréhension des troubles de la mémoire spatiale observés dans le Barnes maze, la phase de consolidation de ce type de mémoire a été investiguée de manière précise à l'aide du test de déplacement d'objet NPR (figure 22). L'étape de test a été réalisée 3h après celle d'habituation aux objets afin que seule la fonction de l'hippocampe soit mise en jeu dans cette tâche (SQUIRE et al., 2015). Nous montrons que les souris saline explorent davantage l'objet déplacé indiquant qu'elles sont capables d'identifier la modification de la configuration spatiale des objets. Cependant, les souris IL-1 β ne présentent pas de préférence d'exploration entre les objets montrant qu'elles ne sont pas en mesure de discriminer le déplacement et donc présentent une perturbation de la consolidation de la mémoire spatiale.

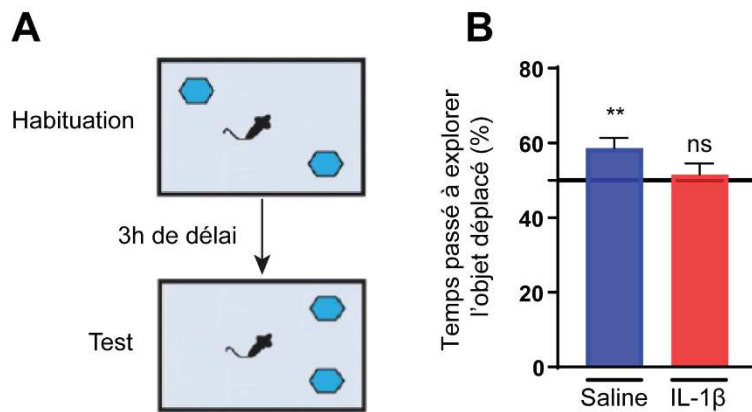


Figure 22 : L'exposition chronique à l'IL-1 β perturbe la consolidation de la mémoire spatiale explorée dans le test de localisation d'objet.

Un des objets est déplacé 3h après l'étape d'habituation à 2 objets identiques. A) Schéma de la procédure expérimentale. B) Valeurs moyennes correspondant au temps dédié à l'exploration de l'objet déplacé exprimé en pourcentage du temps total d'exploration des objets. Le seuil de 50% correspondant à l'absence de préférence est représenté. Moyenne \pm SEM, ns = non significatif, ** $p < 0.01$, par test t à un échantillon de référence par rapport au hasard (50%), $n = 13$ à 14 souris par groupe issues de 2 cohortes indépendantes.

5. L'effet cognitif de l'exposition chronique à l'IL-1 β repose sur la signalisation par le récepteur IL-1R1 au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe

Parce que l'exposition chronique à l'IL-1 β a été réalisée via une infusion systémique de la cytokine, il est possible que l'effet comportemental observé puisse être lié à un relais moléculaire depuis la périphérie ou encore qu'il s'agisse d'un effet médié par des cellules non-neuronales. Afin d'évaluer le rôle des neurones de l'hippocampe dans l'effet induit par l'IL-1 β , l'implication du récepteur IL-1R1 dans les neurones de l'hippocampe a été investigué afin de mieux comprendre les mécanismes engagés dans cet effet sur la consolidation de la mémoire. Pour cela, un modèle transgénique de souris n'exprimant plus le récepteur IL-1R1 dans les neurones a été utilisé. Ce modèle permet la perte d'expression de l'IL-1R1 de manière conditionnelle au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe et du cortex et de manière inductible à l'âge adulte. L'impact de l'infusion chronique d'IL-1 β dans ce modèle sur l'activité et l'anxiété des souris a été exploré à l'aide du test de l'EPM ainsi que la consolidation de la mémoire spatiale à l'aide du NPR (figure 23). L'EPM confirme les résultats précédents obtenus (cf figure 17), de l'absence d'impact de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur l'activité et l'anxiété des souris. Nous montrons également que l'absence d'expression d'IL-1R1 au niveau des neurones de l'hippocampes n'a pas non plus d'impact sur ces paramètres comportementaux. Dans le test de NPR, alors que les souris saline, quel que soit leur génotype sont capables de discriminer l'objet déplacé en l'explorant davantage, l'impact délétère de l'IL-1 β sur la mémoire est retrouvé chez les souris Cre- qui sont équivalentes au phénotype sauvage précédentes étudiées (figure 22). En revanche, en l'absence du récepteur IL-1R1 dans les neurones excitateurs de l'hippocampe, les souris Cre+ exposées de manière chronique à l'IL-1 β explorent davantage l'objet déplacé indiquant qu'elles sont capables de discriminer le

changement spatial. Ainsi, nos résultats montrent que l'absence du récepteur IL-1R1 dans les neurones excitateurs de l'hippocampe prévient l'altération de la mémoire spatiale induite par l'exposition chronique à l'IL-1 β , et indique par là-même que l'effet passe directement par ce récepteur au niveau des neurones.

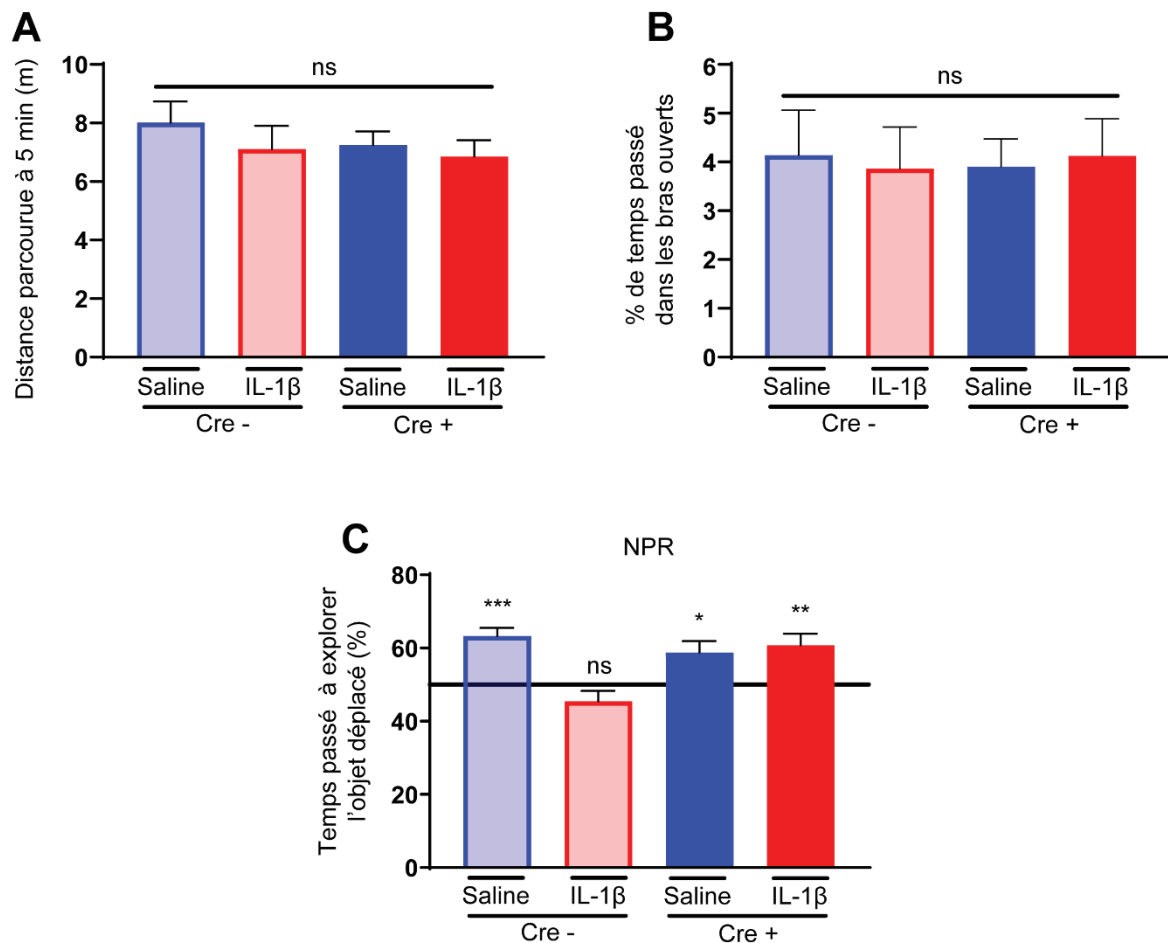


Figure 23 : L'absence d'expression du récepteur IL-1R1 dans les neurones excitateurs de l'hippocampe n'impact pas l'activité ni l'anxiété mais prévient l'altération de la mémoire spatiale induite par l'exposition chronique à l'IL-1 β .

A-B) Résultats du test EPM. A) Distance moyenne parcourue en mètres par les souris de chaque groupe au bout de 5 min. B) Proportion moyenne du temps total passé dans les bras ouverts à la fin du test. C) Valeurs moyennes correspondant au temps dédié à l'exploration de l'objet déplacé exprimé en pourcentage du temps total d'exploration des objets. Le seuil de 50% correspondant à l'absence de préférence est représenté. Moyenne \pm SEM, ns = non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, par ANOVA à 2 facteurs que sont le traitement et le génotype (en A-B), ou par test t à un échantillon de référence par rapport au hasard (50%) en C). $n = 8$ à 12 souris par condition issues de 2 expériences indépendantes.

III. IMPACT DE L'EXPOSITION CHRONIQUE A L'IL-1 β SUR LES POPULATION CELLULAIRES DE L'HIPPOCAMPE

1. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas les populations gliales

Afin d'explorer les mécanismes cellulaires qui sous-tendent l'impact de l'IL-1 β chronique sur la mémoire spatiale, nous nous sommes d'abord intéressés au phénotype des cellules gliales. Ces dernières en effet, par leur prolifération et leur activation peuvent impacter le fonctionnement neuronal (FENG et al., 2017). Afin de savoir si les populations gliales au sein de l'hippocampe pourraient expliquer les troubles de la mémoire spatiale causés par l'exposition chronique à l'IL-1 β , les cellules microgliales et astrocytaires ont été marquées par immunohistofluorescence et dénombrées (figure 24). Il apparaît que leurs nombres ne sont pas affectés par l'exposition chronique à l'IL-1 β indiquant que l'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas les populations gliales au niveau de l'hippocampe. Il n'est pas non plus retrouvé de différences morphologiques entre les groupes saline et IL-1 β , dans les 2 conditions les cellules microgliales conservent un corps cellulaire de petite taille avec de fins prolongements (figure 24, B).

Afin de confirmer nos résultats, des analyses par cytométrie en flux ont été réalisées sur ces populations au niveau de l'hippocampe. L'absence de modification du nombre de cellules microgliales et de l'expression de leur marqueur d'activation CD86 suite à l'exposition chronique à l'IL-1 β a été ainsi confirmé (figure 25). Par ailleurs, une augmentation du nombre de cellules myéloïdes inflammatoires et de lymphocytes est retrouvée chez les souris IL-1 β par rapport aux souris saline.

Afin de déterminer si l'absence d'expression d'IL-1R1 pouvait impacter ces résultats et expliquer l'impact de l'IL-1 β en chronique sur la mémoire spatiale, les mêmes analyses ont été menées sur les souris transgéniques exposées de manière chronique à l'IL-1 β . La comparaison des souris contrôle et KO pour le récepteur IL-1R1 montrent une absence de modification du nombre et du profil d'activation de la microglie (figure 26). Aucune différence n'est retrouvée au niveau du nombre de cellules myéloïdes inflammatoires et de lymphocytes entre les 2 conditions. Ce résultat suggère donc que la protection conférée par l'absence d'IL-1R1 au niveau des neurones de l'hippocampe contre les effets de l'IL-1 β sur la mémoire ne dépendent pas de l'élévation du nombre cellules myéloïdes inflammatoires et de lymphocytes qui est resté la même quel que soit le génotype des souris IL-1 β .

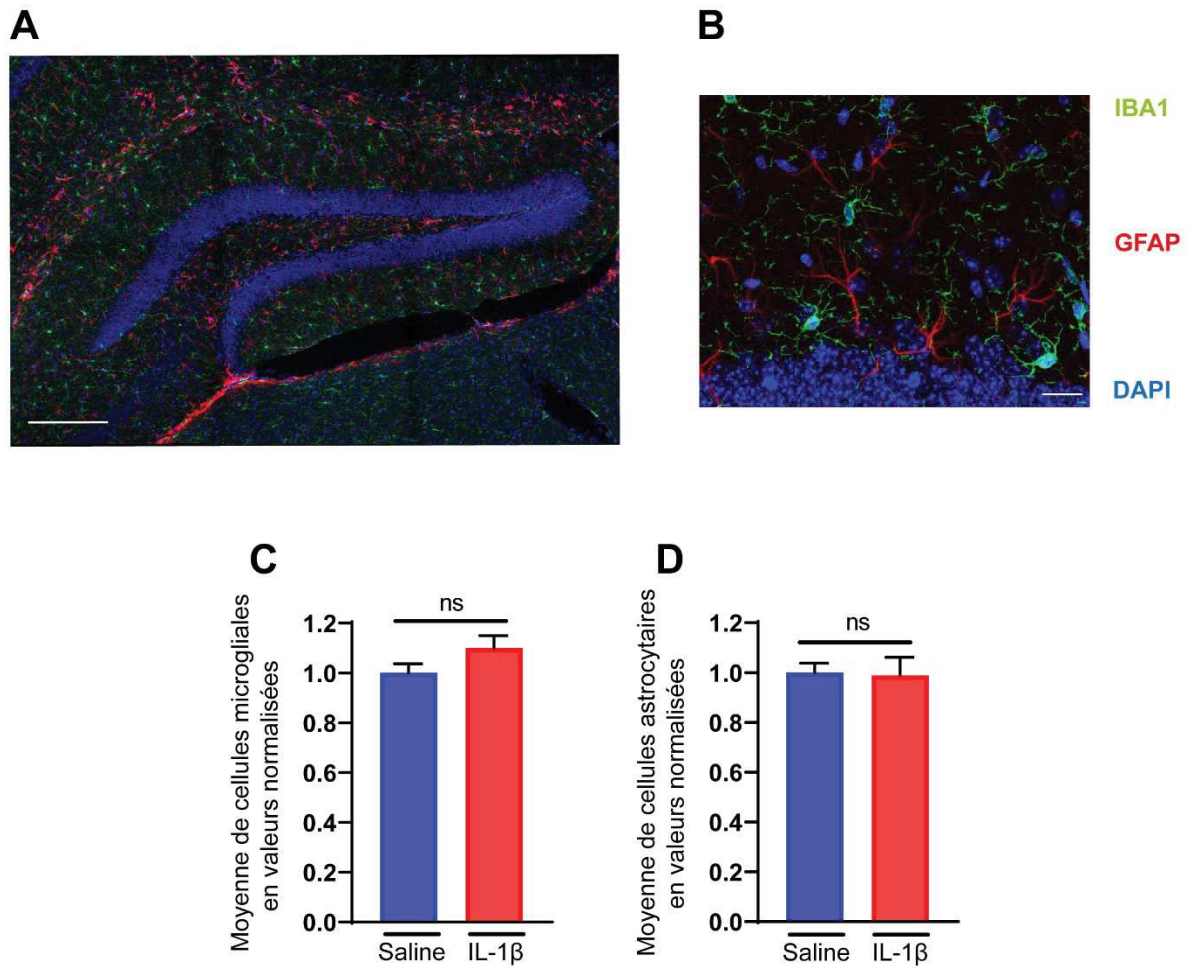


Figure 24 : L'exposition chronique à l'IL-1 β ne modifie pas le nombre des cellules microgliales ni des astrocytes.

A-B) Marquage immunofluorescent de l'hippocampe de souris centré sur le gyrus denté permettant d'observer les noyaux des cellules (DAPI bleu), la microglie (IBA1 vert) et les astrocytes (GFAP rouge). Marquage observé en microscopie confocale à l'objectif 20X. Echelle 250 μ m. B) Exemple de marquage représentatif dans la couche moléculaire au niveau de la portion dorso-médiane du gyrus denté, observé en microscopie confocale à l'objectif 60X. Echelle 20 μ m. C&D) Densités relatives normalisées par rapport à la densité moyenne de cellules dénombrées en condition saline de cellules microgliales (IBA1+) en B), et d'astrocytes (GFAP+) en C). Moyenne \pm SEM, ns = non significatif par test t de Student avec correction de Welch (D) ou sans correction (C), n = 15 à 19 souris par condition issues de 2 cohortes indépendantes.

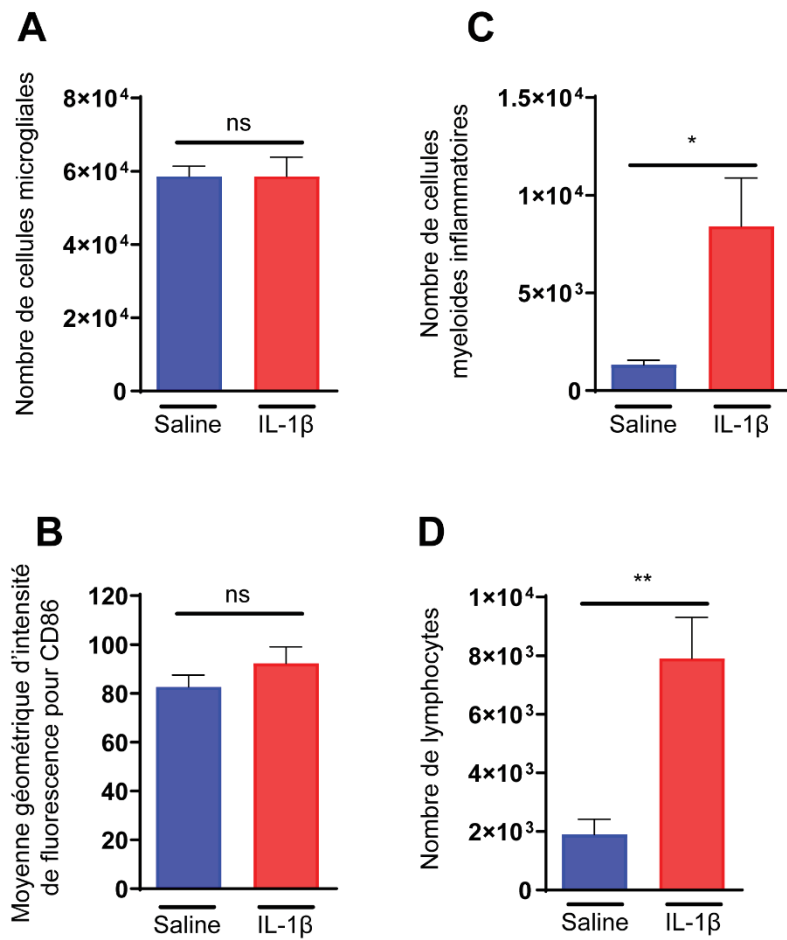


Figure 25 : L'exposition chronique à l'IL-1β modifie le profil d'activation de la microglie et augmente le nombre de cellules myéloïdes et lymphocytaire au niveau de l'hippocampe.

Une analyse par cytométrie en flux des populations cellulaires immunitaires issues de broyat d'hippocampes microdisséqués a été menée après 28 jours d'exposition systémique à l'IL-1β.

A) Quantification des cellules microgliales exprimant les marqueurs CD45 et CD11b. B) Quantification de la moyenne géométrique de l'intensité de fluorescence du marquage de CD86 dans les cellules microgliales. C) Quantification du nombre de cellules myéloïdes inflammatoires exprimant le marqueur CD11b et fortement le marqueur CD45. D) Quantification du nombre de cellules lymphocytaires exprimant le marqueur CD3 et fortement le marqueur CD45. Moyenne ± SEM, ns = non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ par test t de Student avec correction de Welch (A,C,D), ou sans correction (B), $n = 6$ à 10 souris par condition. Données issues de notre collaboration avec Marcy BELLOY (Equipe Blanchard, INFINITY).

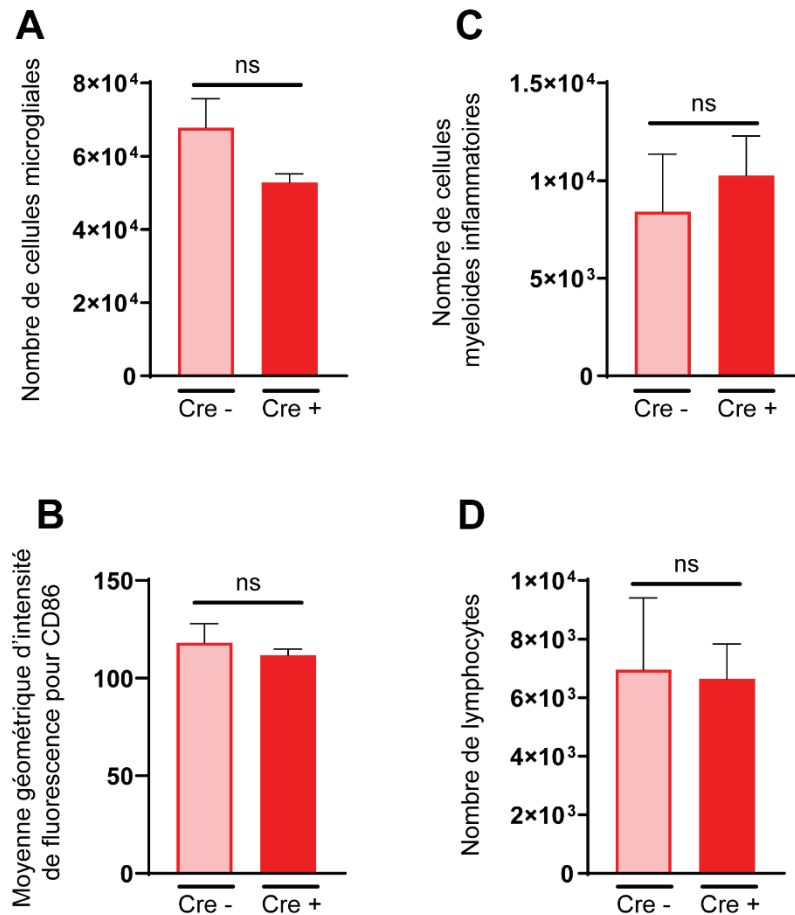


Figure 26 : La perte du récepteur IL-1R1 dans les neurones excitateurs de l'hippocampe n'a pas d'impact sur la microglie ni sur le nombre de cellules myéloïdes inflammatoire et lymphocytes au niveau de l'hippocampe.

Une analyse a été menée par cytométrie en flux des populations cellulaires immunitaires issues de broyat d'hippocampes microdisséqués de souris exprimant (Cre-) ou non (Cre+) l'IL-1R1 au niveau des neurones de leur hippocampe et toutes exposées chroniquement à l'IL-1 β pendant 34 jours. A) Quantification des cellules microgliales exprimant les marqueurs CD45 et CD11b. B) Quantification de la moyenne géométrique de l'intensité de fluorescence mesurée du marquage CD86 dans les cellules microgliales. C) Quantification du nombre de cellules myéloïdes inflammatoires exprimant le marqueur CD11b et fortement le marqueur CD45. D) Quantification du nombre de cellules lymphocytaires exprimant le marqueur CD3 et fortement le marqueur CD45. Moyenne \pm SEM, ns = non significatif par test t de Student avec correction de Welch, n = 5 à 7 souris par condition. Données issues d'une collaboration avec Marcy BELLOY (Equipe Blanchard, INFINITY).

2. L'exposition chronique à l'IL-1 β n'impacte pas la neurogénèse hippocampique adulte

Afin de déterminer si l'exposition chronique à l'IL-1 β modifie la neurogénèse adulte hippocampique, les neurones immatures de la couche sous granulaire du gyrus denté ont été marqués par immunohistochimie et dénombrés (Figure 27). Quel que soit leurs groupes de traitement ou de génotype, les souris IL-1 β présentent un nombre similaire de neurones immatures comparé aux souris saline, démontrant que l'exposition chronique à l'IL-1 β n'affecte pas la neurogénèse adulte au niveau de l'hippocampe. De même, la perte du récepteur IL-1R1 dans les neurones excitateurs de l'hippocampe n'affecte pas non plus la neurogénèse adulte.

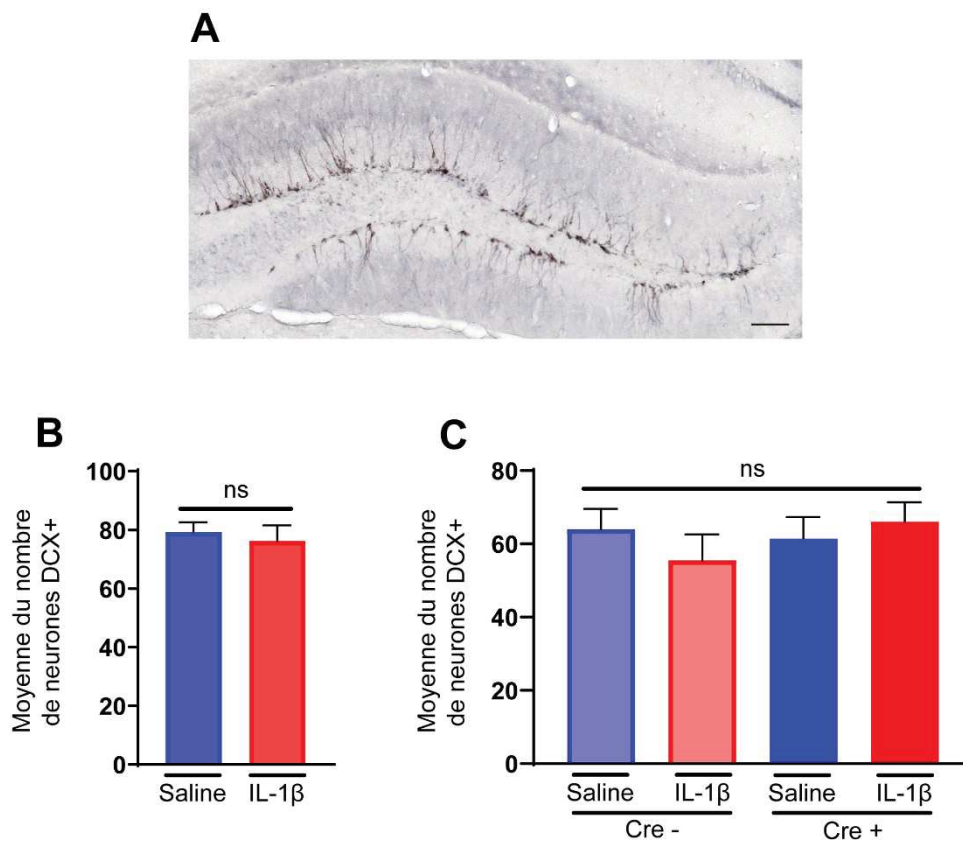


Figure 27 : L'exposition chronique à l'IL-1 β n'a pas d'effet sur la neurogénèse hippocampique adulte.

A) Microphotographie représentative d'une coupe coronale d'hippocampe de souris (25 μ m d'épaisseur) au niveau du gyrus denté avec marquage par immunohistochimie des neurones immatures (DCX+) reflétant la neurogénèse hippocampique adulte. Echelle 100 μ m. B-C) Nombre moyen de neurones immatures (DCX+) comptés manuellement par coupe au niveau de la couche sous granulaire du gyrus denté : B) des souris de phénotype sauvage traitées ou non à l'IL-1 β et, C) des souris IL-1R1 Cre- et Cre+ traitées ou non à l'IL-1 β . Moyenne \pm SEM, ns = non significatif par test T de Student, n = 14 souris par conditions issues de 2 cohortes indépendantes en B), ou par ANOVA à 2 facteurs qui sont le traitement et le génotype, n = 11 à 13 souris par conditions issues de 2 cohortes indépendantes en C).

Ainsi, l'impact de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur la consolidation de la mémoire spatiale ne peut pas être imputée à des mécanismes cellulaires d'activation de la glie ou de la diminution de la neurogénèse adulte. Nous avons donc fait l'hypothèse que cet effet, puisqu'il passe par la signalisation de l'IL-1R1 sur le neurone exciteur, pourrait mettre en jeu une altération de la réponse aux CDB du neurone.

IV. CONSEQUENCES MOLECULAIRES DE L'EXPOSITION CHRONIQUE A L'IL-1 β SUR LE NEURONE

1. L'exposition chronique à l'IL-1 β augmente le nombre de neurones avec des cassures double brin de l'ADN (CDB) dans l'hippocampe

En effet, l'activité neuronale via les NMDA-R induit des CDB dans les neurones (SUBERBIELLE et al., 2013) et leur accumulation conduit à des troubles de la mémoire spatiale (SUBERBIELLE et al., 2015). D'un autre côté l'IL-1 β facilite l'activité des neurones en potentialisant le fonctionnement des NMDA-R et leur excitotoxicité (VIVIANI et al., 2003). Pour étudier l'effet de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur les CDB dans les neurones, des marquages par immunofluorescence de la protéine marqueur spécifique de CDB, 53BP1, qui s'accumule sous forme de foyers au niveau des sites de CDB ont été réalisés (figure 28, A et B). 53BP1 a la particularité au sein du cerveau, d'avoir une expression diffuse dans le noyau des neurones seulement. Les CDB entraînent la formation d'un foyer de fluorescence intense pour 53BP1 du fait de l'augmentation de la localisation de 53BP1 au niveau du site de cassure (TORRES et al., 2015 ; MARTY et al., 2022). Cette particularité nous a permis de dénombrer les CDB spécifiquement dans les neurones. En comptant le nombre de neurones présentant des foyers de CDB sur des coupes coronales, nous montrons que les souris IL-1 β présentent davantage de neurones avec des foyers de CDB que les souris saline au niveau de l'hippocampe. Cette augmentation est retrouvée aussi bien au niveau du gyrus denté (figure 28, C) que de la corne d'Ammon (figure 28, D). Nos résultats indiquent que l'exposition chronique à l'IL-1 β augmente le nombre de neurones avec des CDB au niveau de l'hippocampe.

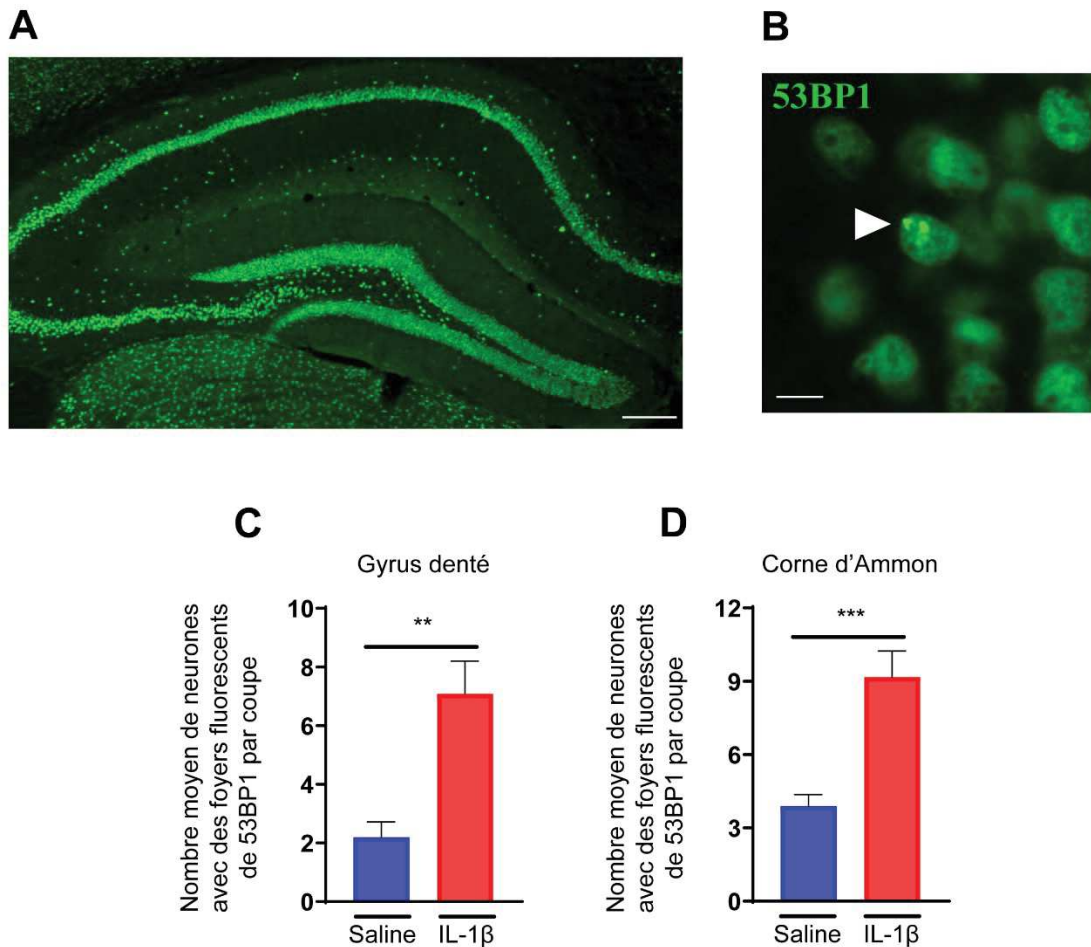


Figure 28 : L'exposition chronique à l'IL-1 β augmente le nombre de neurones avec des CDB dans le gyrus denté et la corne d'Ammon de l'hippocampe.

A-B) Une analyse des marquages de 53BP1 dans l'hippocampe des souris a été menée en microscopie à épifluorescence. A) Marquage immunofluorescent représentatif dans l'hippocampe de souris des noyaux de neurones avec un marquage diffus du marqueur spécifique de CDB, 53BP1. Echelle 500 μ m. B) Exemple de marquage montrant 2 foyers fluorescents positifs pour 53BP1. Echelle 10 μ m. B-C) Nombre moyen par coupe de neurones présentant des foyers de marquage 53BP1 comptés manuellement dans l'hippocampe au niveau : C) du gyrus denté, et D) de la corne d'Ammon. Moyenne \pm SEM, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ par test t de Student avec correction de Welch, $n = 10$ à 12 souris par conditions issues de 2 cohortes indépendantes.

2. L'effet de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur la cognition passe par la signalisation des CDB au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe

Puisque l'exposition chronique à l'IL-1 β augmente le niveau de CDB dans les neurones de l'hippocampe et perturbe la mémoire spatiale hippocampo-dépendante, le rôle potentiel de la signalisation épigénétique des CDB sur les perturbations de la mémoire spatiale a été exploré. S'il n'est pas possible d'empêcher la formation de la cassure en elle-même, il est néanmoins possible d'altérer la signalisation des cassures pour en étudier l'impact. Ainsi, nous avons mis en place un modèle transgénique de souris dans lequel l'expression du variant d'histone H2A.X impliqué dans la signalisation des CDB (SUBERBIELLE et al., 2013) peut être supprimée de manière inductible et

conditionnelle au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe et du cortex (figure 29). Ainsi, le traitement au tamoxifène permet bien d'induire efficacement la perte d'expression de H2A.X dans les neurones excitateurs de l'hippocampe des souris Cre+ au moment de nos expériences sans impacter l'expression de H2A.X dans les souris Cre- (figure 29, A). La mémoire spatiale des souris a été évaluée avec la tâche du NPR. Comme pour les souris de phénotype sauvage (cf figure 22), les souris Cre-saline sont capables de discriminer l'objet déplacé en l'explorant davantage alors que les souris Cre - exposées de manière chronique à l'IL-1 β perdent cette capacité. En l'absence d'expression de H2A.X dans les neurones excitateurs, les souris Cre+ conservent leur préférence d'exploration pour l'objet déplacé malgré leur exposition chronique à l'IL-1 β indiquant qu'elles sont capables de discriminer le changement spatial (figure 29, B). Ainsi, ces résultats montrent que l'absence de la signalisation des CDB via H2A.X dans les neurones excitateurs de l'hippocampe suffit à prévenir l'altération de la mémoire spatiale induite par l'exposition chronique à l'IL-1 β . En outre, nous avons vérifié que la perte d'expression de H2A.X n'avait pas de conséquences sur la neurogénèse hippocampique adulte (figure 29, C). Nos résultats indiquent que l'effet de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur la mémoire spatiale passe par la signalisation des CDB.

En conclusion, l'ensemble de ce travail montre que l'exposition chronique à l'IL-1 β pendant plus de 24 jours induit spécifiquement des troubles de la consolidation de la mémoire spatiale évaluée en NPR sans modifier l'activité locomotrice ni l'anxiété des souris. Les effets délétères sur la mémoire semblent perdurer dans le temps malgré l'arrêt d'infusion de la cytokine. Ces modifications ne s'accompagnent pas de changements au niveaux des population microgliales et astrocytaires de l'hippocampe ni de perturbation de la neurogénèse hippocampique adulte. En revanche, l'impact délétère de l'IL-1 β en chronique sur la mémoire met en jeu des mécanismes moléculaires par le récepteur IL-1R1 et la signalisation des CDB au sein des neurones excitateurs de l'hippocampe.

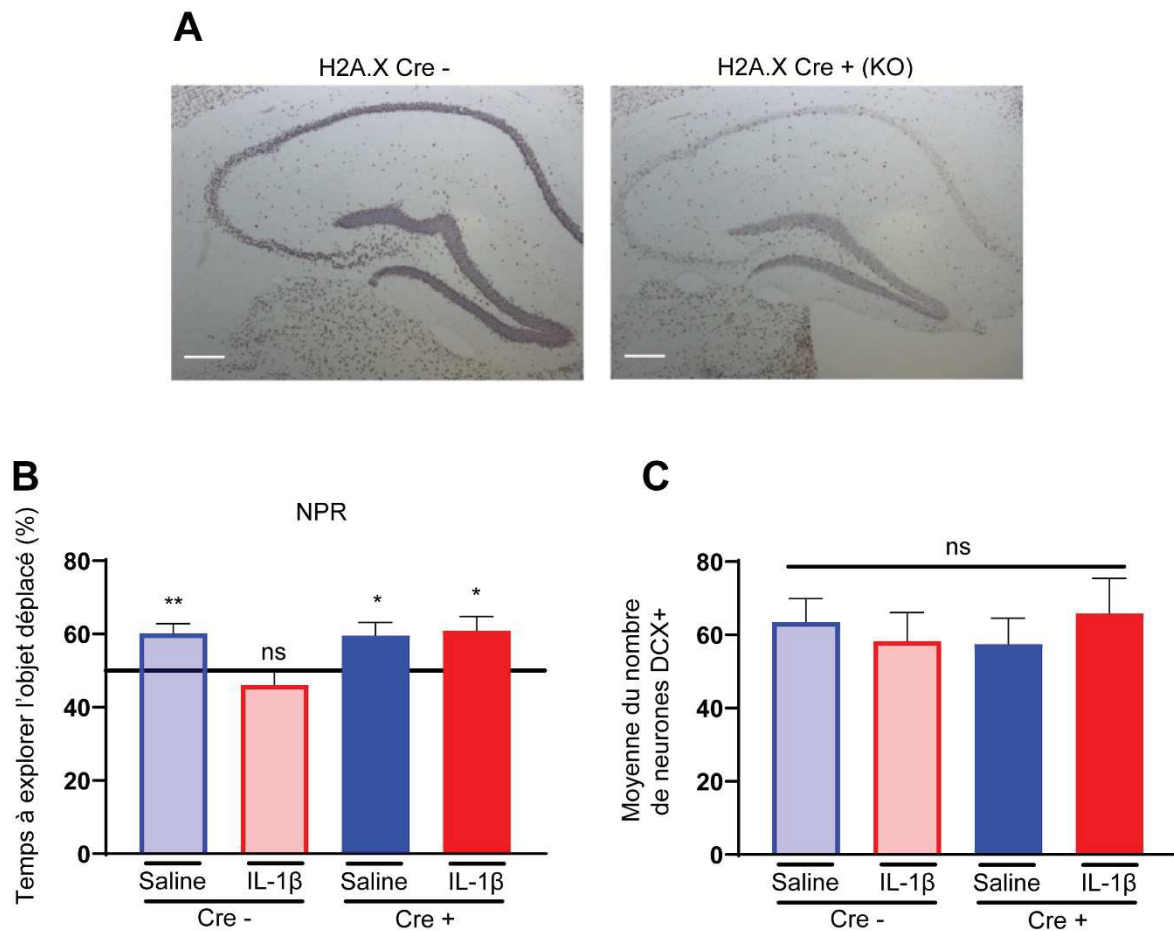


Figure 29 : La perte de la signalisation des CDB dans les neurones excitateurs de l'hippocampe prévient l'altération de la mémoire spatiale induite par l'exposition chronique à l'IL-1β.

A) Microphotographie représentative d'hippocampes de souris après marquage du variant d'histone H2A.X et analyse par immunohistochimie chez un individu Cre- (haut) et un individu Cre+ (bas). Ce dernier a perdu l'expression de ce variant dans les neurones excitateurs. Echelle 250µm. B) Valeurs moyennes correspondant au temps dédié à l'exploration de l'objet déplacé exprimé en pourcentage du temps total d'exploration des objets. Le seuil de 50% correspondant à l'absence de préférence est représenté. C) Nombre moyen de neurones immatures (DCX+) comptés manuellement par coupe au niveau de la couche sous-granulaire du gyrus denté. Moyenne ±SEM, ns = non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, par test t à un échantillon de référence, par rapport au hasard (50%) en B), $n = 9$ à 12 souris par condition issues de 2 expériences indépendantes, ou par ANOVA à 2 facteurs qui sont le traitement et le génotype suivi de tests de Bonferroni en C), $n = 7$ à 13 souris par condition issues de 2 expériences indépendantes.

DISCUSSION

L'objectif de ce travail de thèse était de comprendre quel est l'impact de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur le neurone en étudiant ses conséquences sur la réponse aux cassures double brin de l'ADN dans le neurone ainsi que ses conséquences sur le comportement et la cognition chez la souris. L'implantation de mini-pompes osmotiques diffusant de manière continue de l'IL-1 β nous a permis de d'explorer les effets distincts de cette cytokine en chronique pour mieux comprendre sa contribution aux maladies inflammatoires chroniques. Les résultats obtenus dans ce travail de thèse montrent que l'exposition chronique à l'IL-1 β n'affecte pas le comportement spontané, ni la mémoire générale de reconnaissance. En revanche, l'exposition chronique à l'IL-1 β perturbe la consolidation de la mémoire spatiale hippocampo-dépendante et augmente le nombre de neurones avec des CDB spécifiquement au niveau de l'hippocampe. De plus, ce travail montre que l'effet délétère de l'IL-1 β en chronique sur la cognition passe précisément par la signalisation du récepteur IL-1R1 au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe et par la signalisation des CDB dans ces mêmes neurones.

I. DISCUSSION DES RESULTATS

1. L'exposition chronique à l'IL-1 β engendre-t-elle un sickness behavior syndrome (SBS) qui se prolongerait dans le temps ?

Les conséquences d'une exposition aiguë à l'IL-1 β sont bien établies à l'échelle de l'individu avec les manifestations comportementales et cognitives du SBS (PARNET *et al.*, 2002). Une fois la phase aiguë de la neuroinflammation passée, l'individu généralement récupère et retrouve un état basal entre plusieurs heures et plusieurs jours (DANTZER, 2001 ; BIESMANS *et al.*, 2013 ; SILVA & GIUSTI-PAIVA, 2015). Dans le cas de la neuroinflammation chronique, la conception communément admise est une persistance de la situation en l'état puisqu'il n'y pas de résolution de l'inflammation. Ainsi, la neuroinflammation chronique devrait s'accompagner d'une persistance des manifestations du SBS. Le modèle que nous avons mis en place dans ce travail montre des manifestations d'un SBS dans la première semaine d'exposition à l'IL-1 β avec une perte de poids importante et une diminution de l'activité locomotrice dans la cage d'élevage. Cependant, les souris présentent une rapide récupération et une croissance pondérale régulière signant la fin du SBS. Alors que les souris souffrant de SBS passent davantage de temps dans les bras fermés de l'EPM et explorent très peu les bras ouverts (SULAKHIYA *et al.*, 2016), les souris exposées de manière chronique à l'IL-1 β se comportent de manière similaire aux souris contrôles. Une caractéristique du SBS décrite dans de nombreuses études est la persistance d'une activité locomotrice limitée. En effet, il avait été observé que sept jours après l'induction d'un SBS par les LPS les souris retrouvaient un comportement normal mais avec une diminution significative de l'activité locomotrice (SORRENTI *et al.*, 2018). Or, les souris exposées de manière chronique à l'IL-1 β ne présentent pas de différence d'activité locomotrice avec les souris saline. Une première façon d'expliquer ces différences

serait que l'activité locomotrice mettrait plus d'une semaine que d'autres manifestations du SBS à se normaliser, mais moins que 3 semaines. Dans ce cas, nos analyses comportementales, toutes réalisées après ces 3 semaines ne permettrait pas de saisir cette anomalie. Par ailleurs, dans le SBS, l'augmentation de l'état anxieux des souris est observé. Or dans notre étude, nous n'avons pas observé cette manifestation, voire même une tendance à la désinhibition. Ceci pourrait s'expliquer par une différence de notre approche dans le choix du test comportemental pour évaluer le comportement inné des souris. En effet, *Sorrenti et al.*, ont utilisé l'open field et le temps passé au centre de l'arène pour évaluer l'anxiété (*SORRENTI et al.*, 2018). Nous avons privilégié l'utilisation de l'EPM, car il s'agit du test de référence pour l'anxiété du fait de sa sensibilité aux anxiolytiques de type benzodiazépines ce qui n'est pas retrouvé avec l'open field (*ENNACEUR*, 2014). En outre, nous avons préféré utiliser l'EPM pour sa pertinence écologique. En effet, l'environnement de l'EPM avec des parties fermées sécuritaires et d'autres parties ouvertes, exposées avec une forte valence anxiogène ressemble davantage aux choix rencontrés par l'animal dans la nature. Néanmoins, l'étude des comportements anxieux chez la souris reste complexe (*CAROLA et al.*, 2002) et la place de l'interprétation rend les tests qui s'y intéressent controversés (*ENNACEUR*, 2014).

Au cours du SBS, des troubles cognitifs sont observés dans des tâches explorant la mémoire comme la piscine de Morris (*GIBERTINI et al.*, 1995 ; *SPARKMAN et al.*, 2005) mais la difficulté des animaux à s'engager pleinement et réaliser les tâches lorsqu'ils sont en SBS limite l'intérêt de ces approches. En effet, la réduction de l'activité locomotrice et la majoration de l'état anxieux apparaissent peu compatibles avec l'utilisation de tâches cognitives impliquant la seule motivation des souris. Cependant, il a été observé qu'un mois après l'induction du SBS par une injection de LPS, les souris présentent toujours des troubles de la reconnaissance d'objet nouveau dans le NOR (*SORRENTI et al.*, 2018). C'est une autre différence avec nos résultats, lesquels montrent que les souris exposées de manière chronique à l'IL-1 β sont parfaitement capables de réaliser le NOR vingt-six jours après l'induction du SBS, et ce malgré la persistance de concentrations sériques élevées d'IL-1 β . Cet écart ne peut s'expliquer que par la nature du déclencheur du SBS où *Sorrenti et al.*, ont utilisé du LPS qui induit une neuroinflammation massive et implique davantage de cytokines que la seule IL-1 β .

Ainsi, l'ensemble de ces éléments nous permettent de conclure que, si l'infusion d'IL-1 β seule peut conduire dans les premiers jours à certaines manifestations limitées de SBS, en revanche, les effets de sa présence chronique sur le comportement sont bien distincts de ceux d'un SBS qui se prolongerait dans le temps.

2. Quel est l'intérêt d'utiliser un modèle d'infusion d'IL-1 β pour étudier la neuroinflammation chronique ?

Dans notre étude, nous avons préféré l'infusion chronique systémique de l'IL-1 β plutôt que d'autres approches pour mimer une composante de la neuroinflammation chronique pour deux raisons : la pertinence biologique en rapport aux maladies neuroinflammatoires chroniques et la dissection des mécanismes spécifiques.

Tout d'abord, la neuroinflammation chronique a été étudiée majoritairement à l'aide d'injection de LPS (QIN *et al.*, 2007). L'avantage de cette méthode est qu'elle induit une réaction inflammatoire puissante tel que retrouvée en phase aiguë lors d'une infection. Mais son intérêt apparaît limité pour étudier les mécanismes et conséquences de la neuroinflammation chronique dans les nombreuses situations où elle est stérile et issue de phénomènes chroniques progressifs observés naturellement dans de nombreuses maladies neurologiques ou neurodégénératives (dépression, diabète, obésité, athérosclérose, MA...). Les injections répétées de LPS ont été proposées pour induire une chronicité et étudier les conséquences sur le comportement (KUBERA *et al.*, 2013 ; WICKENS *et al.*, 2018). Cependant, l'injection de bolus répétés de LPS modélise des situations de choc endotoxémique successives qui stimulent de manière disproportionnée le système immunitaire et s'éloigne davantage des situations naturelles. De plus, le stress et la douleur associées aux injections répétées sont susceptibles d'influer sur les résultats comportementaux finaux comme dans l'EPM (LAPIN, 1995). A côté de cette méthode s'est développé la possibilité d'utiliser des systèmes d'infusion de solution à l'aide pompes implantables pour infuser de manière régulière et fiable le LPS (BOTT *et al.*, 2021). De cette manière, l'exposition mime une infection périphérique chronique. L'inconvénient vient de la dose de LPS qui reste fixe durant la période d'infusion alors que ce dernier induit une tolérance par le système immunitaire justifiant des doses toujours plus importantes lors des injections répétées. Enfin, les résultats d'analyse comportementales issus de travaux avec le LPS apparaissent variables dans la littérature (WICKENS *et al.*, 2018) et dépendent aussi de l'espèce d'origine du LPS qui n'ont pas toutes les mêmes propriétés immunogènes (SIMPSON & TRENT, 2019). En effet, les niveaux circulants de cytokines sont alors souvent disproportionnés et variables dans le temps.

D'autres modèles pour administrer chroniquement un médiateur pro-inflammatoire ont été employés. Afin d'être plus spécifique, l'utilisation d'une canule intracérébrale permet d'infuser la solution d'IL-1 β directement en intracérébroventriculaire ou dans une région cible du cerveau (SZCZEPANIK *et al.*, 1996 ; FINCK & JOHNSON, 1997 ; SIKE *et al.*, 2017). Néanmoins, cette méthode à l'inconvénient d'activer la glie et générer localement une gliose quelle que soit le médiateur injecté (JUNG *et al.*, 2022). De ce fait, cela sensibilise les cellules gliales qui deviennent alors hyper réactives (WITCHER *et al.*, 2015). L'ajustement de la réactivité devient plus délicat, ce qui rend ces modèles moins flexibles pour être utilisés dans différents modèles de pathologies. D'autre part, au cours des pathologies chroniques comme la MA, l'inflammation et la circulation sérique de cytokines sont retrouvées aussi bien en systémique qu'au niveau du système nerveux central (HOLMES, 2013). En focalisant l'infusion dans le cerveau, ces modèles apparaissent donc artificiels. Ainsi, en choisissant une infusion sous-cutanée de la cytokine, l'ensemble de l'individu est exposé à la cytokine de manière continue ce qui est davantage cohérent avec ce qui est retrouvé naturellement.

En utilisant une dose de 5 μ g/kg/jours d'IL-1 β en systémique, cela nous a permis d'obtenir des niveaux circulants d'IL-1 β suffisants pour observer des troubles cognitifs mais sans induire de réactivité gliale. Cette absence d'activation de la glie, à la différence de tous les autres modèles utilisant l'IL-1 β , peut d'abord vraisemblablement être imputée à la concentration d'IL-1 β atteignant le cerveau. En effet dans *Shafte* *et*

al., la surexpression de l'IL-1 β entraîne une activation de la microglie (SHAFTEL *et al.*, 2007). Nos analyses en cours des niveaux d'IL-1 β dans le cerveau dans notre modèle et dans des modèles de pathologie neuroinflammatoire nous permettront de mieux remettre en contexte nos expériences.

D'autre part, l'absence d'autres facteurs pro-inflammatoires nécessaires à la réactivité gliale peut sans doute expliquer cette différence (RAIVICH *et al.*, 1999).

De manière intéressante, nos analyses par cytométrie en flux de l'hippocampe montrent une augmentation du nombre des cellules circulantes immunitaires. Cette augmentation peut s'expliquer par la présence de méninges richement vascularisées qui sont adhérentes au tissu cérébral et ont sans doute été analysées en même temps que le broyat d'hippocampe. Cette augmentation qui n'est retrouvée que chez les souris IL-1 β permet de confirmer la présence d'une situation inflammatoire périphérique en parallèle des mesures ELISA qui valident le fonctionnement des pompes osmotiques. En revanche, ces populations cellulaires ne contribuent pas au phénotype comportemental observé dans le cadre de l'exposition chronique à l'IL-1 β , puisqu'elles sont également retrouvées dans les souris déficientes en IL-1R1 exposées à l'IL-1 β , alors même que la consolidation spatiale de la mémoire est préservée dans ces souris. Ainsi, notre modèle apparaît pertinent et efficace pour mimer l'exposition chronique à l'IL-1 β retrouvée au cours de la neuroinflammation chronique et étudier ses conséquences de manière spécifique.

3. Qu'apporte ce travail sur la compréhension des mécanismes impliqués dans les effets de l'exposition chronique à l'IL-1 β comme modèle de la neuroinflammation chronique ?

A l'aide de ce modèle d'exposition chronique, les résultats obtenus montrent que l'IL-1 β en chronique agit sur la mémoire hippocampo-dépendante et en particulier la composante spatiale. Cet effet apparaît spécifique puisque les autres aspects de la mémoire étudiés dans le NOR ou l'apprentissage au cours du Barnes sont respectés. De plus nos résultats confirment que l'effet sur la cognition induit par l'IL-1 β passe par le récepteur IL-1R1 au niveau des neurones excitateurs de l'hippocampe.

Il avait déjà été montré que la délétion globale de l'IL-1R1 diminuait les conséquences cognitives de la neuroinflammation aiguë induite par traumatisme crânien (CHUNG *et al.*, 2019 ; WU *et al.*, 2022). Dans ce contexte neuroinflammatoire, l'impact de l'IL-1 β reste indissociable de celui de l'activation de la microglie. En effet, la microglie une fois activée, est capable de produire de grandes quantités d'IL-1 β (LIU & QUAN, 2018) et est responsable de l'entretien de l'inflammation au niveau de l'hippocampe associée à des perturbations de la mémoire hippocampo-dépendante (FENG *et al.*, 2017). L'utilisation de drogues bloquant l'activation de la microglie ont montré des améliorations des capacités cognitives en condition de neuroinflammation radio-induite (JENROW *et al.*, 2013). Ainsi, la microglie est considérée comme l'un des principaux responsables des altérations cognitives observées au cours de phénomènes aigus mais aussi chronique comme au cours de la MA (KRAUSE & MÜLLER, 2010). Dans ce travail de thèse, la cognition est perturbée sans qu'il y ait de

réaction gliale observable. L'utilisation du modèle IL-1R1 KO avec la délétion du récepteur restreinte aux neurones excitateurs permet alors d'isoler spécifiquement les conséquences de l'IL-1 β en chronique sur les neurones et nos résultats montrent que les effets sur la consolidation spatiale sont, en soi, indépendants de la réaction de la microglie.

En parallèle, notre travail permet aussi de mettre en évidence que contrairement à une perte globale d'expression de l'IL-1R1, qui est associée à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (AVITAL *et al.*, 2003), l'expression d'IL-1R1 au niveau des neurones exprimant la CaMKII α n'est pas requise dans l'apprentissage, la consolidation et la mémoire. Alors que la perte d'expression d'IL-1R1 au niveau de la microglie n'a pas de conséquences sur ces mêmes paramètres (GUO *et al.*, 2020), il apparaît que c'est dans les astrocytes que l'IL-1R1 participe de manière physiologique aux processus de mémoire (MENACHEM-ZIDON *et al.*, 2011).

Bien que l'IL-1 β soit capable d'agir de manière ubiquitaire, il apparaît que le récepteur IL-1R1 est fortement exprimé au niveau de l'hippocampe (LIU *et al.*, 2019) et que l'hippocampe apparaît fondamental pour la mémoire spatiale aussi bien chez l'homme que la souris (FRITCH *et al.*, 2020). Notre modèle transgénique permet justement de tester le rôle de cette signalisation et d'investiguer la pertinence de cette association. Nos résultats montrent clairement que la perte du récepteur dans les neurones excitateurs de l'hippocampe suffit à prévenir les troubles de la mémoire spatiale induits par l'exposition chronique à l'IL-1 β . Afin de souligner la précision de notre investigation mécanistique, il convient de préciser certains points. Le NPR nécessite une compétence appelée séparation de motifs spatiaux (spatial pattern separation) qui correspond à la capacité de discriminer, en comparaison à une référence mémorisée, des éléments ou représentations similaires mais pourtant distinctes quant à leur localisation dans l'espace (HOLDEN *et al.*, 2012). Cette compétence est spécifique de l'hippocampe et en particulier du gyrus denté (KESNER, 2018). Or, le récepteur IL-1R1 est très fortement exprimé dans le gyrus denté par rapport au reste de l'hippocampe et surtout par rapport aux autres structures cérébrales (LIU *et al.*, 2019). Le modèle IL-1R1 KO que nous avons utilisé au cours de cette thèse induit la perte d'expression de manière conditionnelle via un promoteur CaMKII α . Or cette enzyme est exprimée spécifiquement par les neurones excitateurs de l'hippocampe et particulièrement au niveau du gyrus denté (WANG *et al.*, 2013). D'ailleurs, cet effet très ciblé de l'IL-1 β sur la fonction du gyrus denté était déjà pressentie dans les résultats de l'exploration des troubles mnésiques observés dans le labyrinthe de Barnes. En effet, même si l'apprentissage des souris semble normal, la diminution de la précision de la mémoire spatiale identifiée par la diminution du nombre de visite de l'emplacement du trou cible au probe test reflète également des perturbations de la séparation de motifs spatiaux. C'est-à-dire que parmi un ensemble homogène de trous, la discrimination précise du trou cible repose sur la capacité à se positionner dans l'environnement à l'aide des repères spatiaux présents dans la pièce. Ainsi, notre démarche visant à explorer l'effet de l'IL-1 β en chronique sur l'hippocampe et ses fonctions à l'aide de ce modèle transgénique apparaît particulièrement précis et assure la robustesse de nos résultats.

Au sein du gyrus denté, persiste une neurogénèse à l'âge adulte qui est impliquée dans les processus de mémoire liés à l'hippocampe (TODA & GAGE, 2018). Cette neurogénèse est souvent diminuée dans le cadre de maladies neuroinflammatoires chroniques (WINNER *et al.*, 2011 ; WU *et al.*, 2012 ; CHESNOKOVA *et al.*, 2016). Une étude qui avait utilisé la même concentration et le même mode d'infusion d'IL-1 β pendant 4 semaines, indiquait une perturbation de la neurogénèse dans l'hippocampe et des troubles du comportement à type de dépression (GOSHEN *et al.*, 2008). Nous n'avons pas observé de modification de la neurogénèse entre les souris saline et IL-1 β après 4 semaines. Une différence majeure entre notre étude et celle de Goshen et al, concerne la souche génétique de souris utilisée : ces derniers ont utilisé un croisement de souche C57Bl/6 avec des 129/Sv, alors que nous avons utilisé des souris de fond pur C57Bl/6J uniquement. D'une part, les souris 129/Sv présentent des phénotypes différents dans les tests explorant les comportement anxieux et dépressif par rapport aux C57Bl/6J (DUCOTTET & BELZUNG, 2005). D'autre part, ces 2 souches de souris n'ont pas la même susceptibilité à l'induction de crise d'épilepsie par la chaleur possiblement lié à un répertoire de gènes différents (DUBÉ *et al.*, 2005). Enfin, les 129/Sv présentent des différences de niveau des neuromédiateurs (MHYRE *et al.*, 2005) dont la sérotonine (WIJNVOORD *et al.*, 2010) qui a une forte influence sur la neurogénèse hippocampique adulte (ALENINA & KLEMPIN, 2015). Ces caractéristiques sont susceptibles d'influencer la réponse à IL-1 β en chronique. D'autre part, plusieurs différences méthodologiques peuvent également expliquer ces résultats discordants comme les procédures de préparation des échantillons, d'immunohistochimie et de décompte des neurones. Alors que de l'IL-1 β humaine a été utilisée par *Goshen et al.*, nous avons choisi d'utiliser de l'IL-1 β de souris. Nos souris ont été anesthésiées par tribromoéthanol alors que *Goshen et al.*, ont utilisé de la kétamine connue pour agir sur la production de cytokines pro-inflammatoires et la neurogénèse hippocampique (CLARKE *et al.*, 2017) en plus d'avoir des effets durables sur le comportement dont les bases neurobiologiques sont encore à l'étude (YAMADA & JINNO, 2019).

Un lien entre activité neuronale et formation de CDB est maintenant bien accepté (SUBERBIELLE *et al.*, 2013 ; MADABHUSHI *et al.*, 2015). Le niveau des CDB se retrouve augmenté au cours de pathologies neurodégénératives comme la MA (SHANBHAG *et al.*, 2019, THADATHIL *et al.*, 2021) et sont suspectées de jouer un rôle dans la sénescence cellulaire qui accompagne la neuroinflammation associée à ce type de pathologie (WELCH & TSAI, 2022). Jusqu'à peu, γ H2A.X était utilisé comme un simple marqueur de CDB et un marqueur de sénescence. Ce travail de thèse montre pour la première fois que la cascade de signalisation que γ H2A.X induit joue un rôle majeur dans les conséquences cognitives qui résultent de l'accumulation des CDB dans les neurones. Alors que l'exposition chronique à l'IL-1 β suffit à augmenter les CDB et que cette augmentation est associée à des troubles cognitifs, la perte de la signalisation des CDB par délétion du variant H2A.X permet de prévenir ces troubles. L'accumulation neuronale des CDB a été fortement associée avec la perturbation de la mémoire chez la souris (SUBERBIELLE *et al.*, 2015). Ce travail de thèse montre que c'est la signalisation des cassures qui participent à cet impact sur la cognition.

D'autre part, notre travail est la première démonstration que la signalisation des CDB via H2A.X est dispensable au cours de la mise en place de la mémoire à long-terme. Or, parce que les tâches cognitives induisent une forte activité transcriptionnelle de gènes enrichis en marque γ H2A.X, il était proposé que l'accumulation de γ H2A.X était essentielle au déclenchement de l'induction de gènes essentiels au processus d'apprentissage (MADABHUSHI *et al.*, 2015 ; CHOLEWA-WACLAW *et al.*, 2016). Nos résultats montrent que l'absence de H2A.X dans les neurones excitateurs de l'hippocampe ne perturbent pas l'apprentissage puisque les souris H2A.X KO sont capables d'apprendre lors des tâches cognitives et même de consolider une mémoire spatiale. Ainsi, les CDB participent à l'apprentissage mais la phosphorylation de H2A.X n'apparaît pas indispensable. Des résultats préliminaires de marquages 53BP1 par immunohistofluorescence montrent des foci de CDB dans les neurones de l'hippocampe des souris H2A.X KO suggérant que la reconnaissance des sites de CDB est toujours présente, et pourrait se faire sans H2A.X même dans une cellule postmitotique.

Les résultats obtenus au cours de ce travail de thèse avec le modèle souris H2A.X KO sont encourageant pour explorer davantage le rôle de l'épigénétique neuronale dans les troubles cognitifs. L'avantage de ce modèle est d'être à la fois conditionnel dans les neurones excitateurs afin d'étudier son rôle dans les unités fonctionnelles du cerveau. D'autre part, il est également inductible, ce qui lui permet d'être utilisé tardivement chez la souris puisque la délétion de H2A.X favorise l'instabilité génomique particulièrement dans les cellules mitotiques (CELESTE *et al.*, 2002) et induit des déficits moteurs avec le temps (WEYEMI *et al.*, 2018). Ce modèle n'avait pas encore été utilisé au niveau du système nerveux central et des neurones, ce qui donne le caractère innovant à ce travail de thèse. Ainsi, une caractérisation comportementale plus complète de ce modèle murin reste à faire. Cela sera l'occasion d'explorer davantage les conséquences de l'absence de la signalisation des CDB au cours de différentes étapes de tâches cognitives et en particulier dans la mémoire. Notamment, les résultats obtenus au cours de cette thèse montrent que la délétion de H2A.X n'a pas de conséquence sur la mémoire à court terme. Des résultats préliminaires montrent également que cela n'affecte pas la consolidation de la mémoire à long terme en condition physiologique. Nos prochaines études permettront d'explorer si la rétention de la mémoire à long-terme ou son extinction pourraient être affectés par l'absence de H2A.X.

Puisque la présence des cassures et leur signalisation perturbent la cognition, la question se pose maintenant de comprendre l'origine de cette accumulation. Il a été montré que BRCA1 était impliqué dans la réparation des CDB neuronales puisque sa diminution augmente le nombre de CDB dans les neurones tout en dégradant les capacités cognitives des souris (SUBERBIELLE *et al.*, 2015). Alors que BRCA1 apparaît diminué dans la MA (SUBERBIELLE *et al.*, 2015) au cours de laquelle est retrouvée une neuroinflammation chronique, la question s'est posée au cours de ce projet de thèse d'explorer l'impact de l'exposition chronique à l'IL-1 β sur les niveaux de BRCA1 dans les neurones. Nos résultats préliminaires ont montré que l'exposition de cultures primaires de neurones d'hippocampes de souris à l'IL-1 β pendant cinq heures diminue les niveaux protéiques de BRCA1. D'autres résultats préliminaires issus de microdissections d'hippocampes de souris exposées pendant 28 jours à

l'IL-1 β montrent également une diminution de BRCA1 dans le gyrus denté. La question se pose du mécanisme moléculaire par lequel l'IL-1 β pourrait impacter la réparation de l'ADN. Nos résultats pourraient s'expliquer par le lien IL-1R1/NMDA-R. En effet, il est connu qu'en se fixant à l'IL-1R1 à la synapse, l'IL-1 β potentialise la fonction des NMDA-R ayant la sous unité GluN2B (GARDONI *et al.*, 2011). Or cette sous unité étant davantage présente dans les eNMDA-R, l'IL-1 β pourrait faciliter la fonction de ces récepteurs dont il a été montré qu'ils induisent une augmentation des CDB tout en diminuant les niveaux protéiques de BRCA1 (SUBERBIELLE *et al.*, 2015). Nos travaux futurs viseront à confirmer cette hypothèse in vitro et in vivo afin de déterminer si seul BRCA1 est ici en cause, ou bien si la production de CDB par l'activité Topoisomérase 2 β pourrait également intervenir dans l'effet délétère de l'IL-1 β . Ainsi, alors que l'IL-1 β induit des CDB et perturbe les fonctions cognitives, renforcer BRCA1 par des approches ciblées pourrait représenter un levier d'action pour soutenir la fonction neuronale en condition d'exposition chronique à l'IL-1 β . Il est inspirant de constater que sa surexpression dans les neurones de l'hippocampe prévient les séquelles neurologiques du syndrome d'ischémie/re-perfusion chez la souris (XU *et al.*, 2018).

II. OUVERTURE ET PERSPECTIVES

1. Le labyrinthe de Barnes, un test de choix pour explorer finement l'apprentissage et la mémoire sous toutes ses composantes ?

Au cours de cette thèse, nous avons développé l'utilisation du labyrinthe de Barnes au laboratoire, un dispositif que nous avons choisi d'utiliser comme alternative "sèche" à la piscine de Morris. Notre choix a notamment été justifié par la volonté de rester pertinent dans l'exploration de l'apprentissage et de la mémoire chez la souris. Au cours de la neuroinflammation, la réduction de l'activité locomotrice et la majoration de l'état anxieux sont des caractéristiques qui apparaissent peu compatibles avec l'utilisation de tâches cognitives impliquant la seule motivation des souris. Afin de forcer les souris à s'impliquer et réaliser les tâches proposées, plusieurs tests reposent sur stimuli aversifs. Dans la piscine de Morris, l'environnement aqueux est connu pour être aversif pour la souris (MIYAZAKI *et al.*, 2013) et force la souris à réaliser la tâche pour quitter ce contexte. Dans le labyrinthe de Barnes, plusieurs sources aversives existent comme une lumière de haute intensité, le courant d'air d'un ventilateur ou encore l'ambiance sonore puissante d'un buzzer (SUNYER *et al.*, 2007). Dans ce travail, nous avons fait le choix de ne pas utiliser de stimuli aversifs qui ont pour conséquences d'induire un comportement de fuite qui semble peu compatible avec l'acquisition sereine d'information de l'environnement. D'autre part, la souris étant naturellement anxieuse, l'effet d'un environnement perçu comme trop aversif est susceptible d'induire un comportement d'abandon de la tâche, voir initier un comportement de freezing. En effet, les stimuli aversifs confèrent des propriétés stressantes à la tâche qui sont généralement connue pour diminuer l'activité des souris comme c'est le cas avec l'open field (CRAWLEY *et al.*, 1977). Afin de motiver l'animal, nous avons fait le choix d'un stimulus positif symbolisé par une récompense alimentaire. Ce stimulus appétitif donne une valence positive à la tâche et motive l'animal à participer à la différence de l'utilisation de stimulus aversif qui favorisent

l'inhibition comportementale (LUCANTONIO *et al.*, 2021). L'association entre le succès de la tâche (trouver et rentrer dans le trou cible) et la récompense visait à motiver intrinsèquement la souris. Ces dernières n'étant pas en restriction alimentaire, la récompense favorise leur implication volontaire dans la tâche sans répondre à un besoin physiologique vital. De cette manière, le choix du labyrinthe de Barnes et de ces conditions expérimentales est le fruit d'une réflexion cherchant à travailler dans un environnement le plus proche possible des conditions « naturelles » pour étudier les performances cognitives cohérente pour la souris. Le choix des tests utilisés dans ce projet de thèse a finalement été un compromis entre les possibilités pratiques liées à l'expérimentation en laboratoire en lien avec une question scientifique et la modélisation d'un environnement cohérent pour l'animal afin qu'il puisse exprimer pleinement son répertoire comportemental (WURBEL, 2002). Cette démarche écologique intégrative avait pour objectif de permettre l'acquisition de résultats qui soient les moins biaisés par les conflits entre le contexte expérimental contraignant et les caractéristiques naturelles du modèle utilisé. Par exemple, cela nous a amené à évoluer sur le traitement et le bien-être de nos animaux, surtout connaissant les conséquences d'une préhension inadaptée (GOUVEIA & HURST, 2017 ; UENO *et al.*, 2020 ; SENSINI *et al.*, 2020) et des conditions d'hébergement (NITHIANANTHARAJAH & HANNAN, 2006 ; COKE-MURPHY *et al.*, 2014) sur les performances aux tests de comportement. Ainsi, pour des explorations comportementales basées sur des spécificités de l'espèce (la recherche d'un environnement plus sécuritaire couplé à une source de nourriture), tenir compte de ces aspects éthologiques pour le design et l'interprétation du comportement nous ont semblé important. Cette démarche est encouragée par la communauté des neuroscientifiques afin de mieux comprendre et interpréter les comportements et leurs fonctions comme dans le cas des explorations des fonctions de l'hippocampe dans les modèles transgéniques (GERLAI & CLAYTON, 1999) ou l'étude du comportement défensif anti-prédateurs (KAVALIERS & CHOLERIS, 2001). En particulier, l'utilisation d'un modèle animal implique de bien connaître aussi ses limites. Dans le cas de la souris, l'architecture cérébrale est davantage orientée vers l'utilisation de capacité comportementales cruciales pour la survie que pour des processus cognitifs complexes (LIPP & WOLFER, 2013). Cette caractéristique doit être au centre du design des explorations comportementales.

Nous avons construit le reste de la batterie de tests en accord avec le même raisonnement, étant conscients qu'un seul test ne pourrait renseigner de façon assez précise et sans équivoque un phénotype comportemental discret. En effet, peu d'études ont vraiment explorer avec succès l'impact de l'inflammation à bas bruit sur la cognition, nous ne nous attendions pas à des modifications comportementales importantes. Cette approche nous a permis de renforcer et de préciser à quel niveau du processus cognitif l'IL-1 β interférerait. Ainsi, nous avons observé qu'aux derniers jours de la phase d'apprentissage et au moment du test de rétention, les souris IL-1 β étaient moins nombreuses à utiliser la stratégie spatiale. Ce résultat est concordant avec celui du NPR où nous observons que les souris IL-1 β ne discriminent pas le changement spatial. Or, nous avons choisi d'utiliser pour le NPR un délai court entre l'habituation aux objets et le test afin de cibler l'hippocampe. En effet, le processus de consolidation implique une phase précoce spécifiquement dépendante de

l'hippocampe à ce stade avant d'être graduellement intégrée dans le néocortex (MCCLELLAND *et al.*, 1995 ; FRANKLAND & BONTEMPI, 2005 ; TAKEHARA-NISHIUCHI, 2021). Cela à la différence du NOR qui est une tâche d'une part considérée comme non-hippocampo-dépendante (Vogel-Ciernia & Wood, 2014) et d'autre part en le réalisant à la suite du NPR, c'est-à-dire que les souris ont bénéficié de plusieurs sessions d'habituation aux objets et à l'arène, cela diminue l'importance de l'information contextuelle limitant ainsi l'implication de l'hippocampe (Stefanko *et al.*, PNAS 2009).

Sachant l'influence du design du dispositif et du choix des mesures réalisées au cours du labyrinthe de Barnes pour évaluer efficacement les capacités d'apprentissage et de mémoire (O'LEARY & BROWN, 2013), la mise en place de ce test au laboratoire au cours de cette thèse est l'aboutissement d'une démarche réfléchie. D'autre part, nos observations du comportement des souris au cours du labyrinthe de Barnes montrent qu'au-delà des mesures standardisées sur lesquelles nous nous étions d'abord concentrées (latence, distance, nombre d'erreurs, nombre de visites au test...), cette tâche se révèle une source riche d'informations notamment en ce qui concerne l'étude des stratégies de recherche de trou employées que nous avons réalisé ici manuellement. En effet, au cours du labyrinthe de Barnes, nous avons observé que les souris IL-1 β étaient, en apparence, capables d'apprendre aussi bien que les souris saline. Au fur et à mesure des entraînements et de l'exposition au contexte de la pièce où se trouvait le dispositif, toutes les souris sont devenues plus performantes pour trouver le trou cible notamment en ayant recours à des stratégies de navigation de plus en plus efficaces. Alors que la stratégie sériée permet de trouver le trou cible à coup sûr, elle nécessite en contrepartie une dépense d'énergie importante en terme de recherche et de locomotion. La stratégie spatiale apparaît donc comme la plus optimale pour trouver rapidement la cible avec une moindre distance à parcourir. Elle nécessite d'utiliser les repères spatiaux pour se repérer et s'orienter sur le dispositif. Cette capacité d'orientation spatiale impliquant la formation d'une carte cognitive spatiale est fortement dépendante de l'hippocampe (PEARCE *et al.*, 1998 ; EICHENBAUM [1], 2017). Ainsi l'utilisation par les souris de cette stratégie au cours de la tâche permet d'apprécier aussi la fonction intégrée de l'hippocampe. En outre, le labyrinthe de Barnes offre un multitude d'adaptations de protocoles en fonction du modèle animal de pathologie et de son niveau d'atteinte cognitive attendu. Dans la littérature, le départ de la souris est réalisé systématiquement depuis le centre du dispositif (GAWEL *et al.*, 2019). Bien que cela puisse limiter un biais de visite vers les trous les plus proches, nous avons fait le choix de points de départ différents et aléatoires tout au long des entraînements. Seul le probe test était réalisé en libérant la souris au centre du plateau. Ainsi, pour un essai, les souris partaient toutes depuis le centre d'un même quadrant sauf le quadrant cible. Ce choix vise à inviter les souris à utiliser les repères spatiaux de la pièce et utiliser une stratégie de navigation spatiale dite allocentrique. Cette différence de point de départ permet d'éviter que les souris n'utilisent une stratégie spatiale égocentrique constituée d'un apprentissage moteur séquentiel dépendant uniquement de la position de l'individu et qui ne dépend pas l'hippocampe (DECOTEAU & KESNER, 2000).

Ainsi, l'amélioration de l'exploitation de l'ensemble des informations issues du labyrinthe de Barnes permettrait de caractériser plus finement des phénotypes pathologiques des souris et même la mise en évidence de phénotype jusque-là sous-estimés du fait de leur discrétion (ARAKAWA & IGUCHI, 2018). Il s'agit en l'occurrence d'une démarche que nous avons entreprise dans l'équipe pour à la fois développer un système de score intégré de la fonction cognitive afin de raffiner notre approche des explorations comportementales, et d'automatisation de l'évaluation des stratégies par Machine Learning via le développement d'un algorithme en langage Python.

2. Mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans l'infection à *Toxoplasma gondii* et pendant le processus de vieillissement grâce aux modèles transgéniques inductibles

Les résultats obtenus au cours de ce travail de thèse montrent qu'en condition chronique, l'IL-1 β induit des troubles de la mémoire chez la souris. Ces troubles sont associés à un nombre plus élevé de CDB dans les neurones de l'hippocampe. La réponse aux CDB devra donc à l'avenir être considérée comme un mécanisme important dans la fonction neuronale devant être finement régulé. En effet, l'excès de CDB neuronales retrouvées dans différentes conditions pathologiques déstabilise l'homéostasie du neurone. Nos résultats ouvrent donc des perspectives nouvelles d'études pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans le cadre d'autres maladies neurologiques à composante neuroinflammatoire.

Au cours d'infections persistantes du cerveau par exemple, l'association entre CDB et cognition est également retrouvée au niveau du cerveau de souris infectées par le parasite *Toxoplasma gondii*. Cette infection est utilisée au laboratoire avec des souches encéphalitiques modifiées du parasite permettant de mimer l'infection encéphalitogène ou latente chez l'Homme, selon la souche expérimentale du parasite employée (collaboration pour les travaux de thèse de Marcy BELLOY, équipe BLANCHARD, INFINITY). En effet, ces souris présentent une altération de la mémoire spatiale en NPR et une augmentation du nombre de neurones avec des CDB dans l'hippocampe. L'utilisation des souris H2A.X KO infectées de manière chronique et présentant une forme encéphalitogène du parasite montrent que la perte de la signalisation des CDB dans les neurones excitateurs de l'hippocampe prévient les troubles de la mémoire spatiale malgré l'infection. De plus, des mesures de cytokines réalisées chez ces modèles montrent une élévation des niveaux d'IL-1 β dans le cerveau et dans le sang. Dans ce contexte, l'utilisation des souris IL-1R1 KO permettrait d'explorer l'hypothèse selon laquelle l'IL-1 β serait responsable des effets délétères de l'infection sur la mémoire spatiale observés chez ces souris. Ainsi, les modèles IL-1R1 KO et H2A.X KO que nous avons implémentés dans le cadre de cette thèse, représentent des outils précieux donnant l'opportunité d'explorer les mécanismes de pathologies restées jusque-là mal comprises.

Enfin, ces modèles permettraient également d'apporter des éléments de réponse sur le rôle joué par l'IL-1 β au cours du vieillissement. Actuellement seules des études d'association chez l'Homme montrent que l'IL-1 β circulante est négativement corrélée à la performance cognitive (SERRE-MIRANDA *et al.*, 2020). A l'aide d'animaux âgés dans lesquels la suppression d'expression de l'IL-1R1 ou de H2A.X neuronale à différents moments de la vie pourrait être induite, il devient maintenant possible d'investiguer les conséquences de la présence chronique à bas bruit de l'IL-1 β au cours du vieillissement sur les neurones excitateurs de l'hippocampe et du cortex. Il s'agirait alors d'un prolongement logique de ce projet de thèse.

III. CONCLUSION

En conclusion, nos résultats obtenus au cours de ma thèse ont mis en évidence l'intervention de la signalisation des CDB comme processus épigénétique dans la physiopathologie des troubles de la mémoire hippocampo-dépendante induits par la circulation chronique systémique d'IL-1 β . Ils ouvrent également de nouvelles perspectives de recherches sur le cerveau au cours de ses réponses face à son environnement et au cours du vieillissement grâce au développement de deux outils de manipulation génétique des mécanismes ainsi que de protocoles appropriés pour l'exploration optimale du comportement de la souris.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT, N. Joan, RÖNNBÄCK, Lars, et HANSSON, Elisabeth. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience*, 2006, vol. 7, no 1, p. 41-53.

ABEL, Ted et LATTAL, K. Matthew. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current opinion in neurobiology*, 2001, vol. 11, no 2, p. 180-187.

ABRAHAM, Jayne et JOHNSON, Rodney W. Central inhibition of interleukin-1 β ameliorates sickness behavior in aged mice. *Brain, behavior, and immunity*, 2009, vol. 23, no 3, p. 396-401.

ACARIN, Laia, GONZÁLEZ, Berta, et CASTELLANO, Bernardo. Neuronal, astroglial and microglial cytokine expression after an excitotoxic lesion in the immature rat brain. *European Journal of Neuroscience*, 2000, vol. 12, no 10, p. 3505-3520.

AID, Tamara, KAZANTSEVA, Anna, PIIRSOO, Marko, *et al.* Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *Journal of neuroscience research*, 2007, vol. 85, no 3, p. 525-535.

ALARCÓN, Juan M., MALLERET, Gaël, TOUZANI, Khalid, *et al.* Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 2004, vol. 42, no 6, p. 947-959.

ALBERINI, Cristina M. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiological reviews*, 2009, vol. 89, no 1, p. 121-145.

ALBERTS, Bruce *et al.* (6th ed.). *Molecular Biology of the Cell* (Sixth Edition). New York: Garland Science, 2014.

ALENINA, Natalia et KLEMPIN, Friederike. The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis. *Behavioural brain research*, 2015, vol. 277, p. 49-57.

ALLAN, Stuart M., TYRRELL, Pippa J., et ROTHWELL, Nancy J. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Reviews Immunology*, 2005, vol. 5, no 8, p. 629-640.

ALLEN, Nicola J. et EROGLU, Cagla. Cell biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron*, 2017, vol. 96, no 3, p. 697-708.

ALLI, Elizabeth et FORD, James M. BRCA1: Beyond double-strand break repair. *DNA repair*, 2015, vol. 32, p. 165-171.

ALT, Frederick W. et SCHWER, Bjoern. DNA double-strand breaks as drivers of neural genomic change, function, and disease. *DNA repair*, 2018, vol. 71, p. 158-163.

ALVAREZ, Jorge Ivan, KATAYAMA, Takahiro, et PRAT, Alexandre. Glial influence on the blood brain barrier. *Glia*, 2013, vol. 61, no 12, p. 1939-1958.

AN, Ying, CHEN, Qun, et QUAN, Ning. Interleukin-1 exerts distinct actions on different cell types of the brain in vitro. *Journal of inflammation research*, 2011, vol. 4, p. 11.

ANDREOLI, Federico et DEL RIO, Alberto. Physicochemical modifications of histones and their impact on epigenomics. *Drug Discovery Today*, 2014, vol. 19, no 9, p. 1372-1379.

ARAKAWA, Hiroyuki et IGUCHI, Yoshio. Ethological and multi-behavioral analysis of learning and memory performance in laboratory rodent models. *Neuroscience Research*, 2018, vol. 135, p. 1-12.

- AREND, William P. et GUTHRIDGE, Carla J. Biological role of interleukin 1 receptor antagonist isoforms. *Annals of the rheumatic diseases*, 2000, vol. 59, no suppl 1, p. i60-i64.
- ARYA, Rahul et BASSING, Craig H. V (D) J recombination exploits DNA damage responses to promote immunity. *Trends in Genetics*, 2017, vol. 33, no 7, p. 479-489.
- ASHLEY, Noah T., WEIL, Zachary M., et NELSON, Randy J. Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics*, 2012, vol. 43, no 385, p. 2012.
- ASSINI, Fabrício Luiz, DUZZIONI, Marcelo, et TAKAHASHI, Reinaldo Naoto. Object location memory in mice: pharmacological validation and further evidence of hippocampal CA1 participation. *Behavioural brain research*, 2009, vol. 204, no 1, p. 206-211.
- AUDET, Marie-Claude, MANGANO, Emily N., et ANISMAN, Hymie. Behavior and pro-inflammatory cytokine variations among submissive and dominant mice engaged in aggressive encounters: moderation by corticosterone reactivity. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2010, vol. 4, p. 156.
- AUNGST, Stephanie L., KABADI, Shruti V., THOMPSON, Scott M., et al. Repeated mild traumatic brain injury causes chronic neuroinflammation, changes in hippocampal synaptic plasticity, and associated cognitive deficits. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2014, vol. 34, no 7, p. 1223-1232.
- AVITAL, Avi, GOSHEN, Inbal, KAMSLER, Ariel, et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*, 2003, vol. 13, no 7, p. 826-834.
- AWAD, Fawaz, ASSRAWI, Eman, LOUVRIER, Camille, et al. Inflammasome biology, molecular pathology and therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*, 2018, vol. 187, p. 133-149.
- BACH, Mary Elizabeth, BARAD, Mark, SON, Hyeon, et al. Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proceedings of the national academy of sciences*, 1999, vol. 96, no 9, p. 5280-5285.
- BADDELEY, Alan. Working memory. *Current biology*, 2010, vol. 20, no 4, p. R136-R140.
- BAILEY, Susan M., CORNFORTH, Michael N., ULLRICH, Robert L., et al. Dysfunctional mammalian telomeres join with DNA double-strand breaks. *DNA repair*, 2004, vol. 3, no 4, p. 349-357.
- BALDERAS, Israela, RODRIGUEZ-ORTIZ, Carlos J., SALGADO-TONDA, Paloma, et al. The consolidation of object and context recognition memory involve different regions of the temporal lobe. *Learning & Memory*, 2008, vol. 15, no 9, p. 618-624.
- BALTACI, Saltuk Bugra, MOGULKOC, Rasim, et BALTACI, Abdulkemim Kasim. Molecular mechanisms of early and late LTP. *Neurochemical research*, 2019, vol. 44, no 2, p. 281-296.
- BANDMAN, Olga, COLEMAN, Roger T., LORING, Jeanne F., et al. Complexity of inflammatory responses in endothelial cells and vascular smooth muscle cells determined by microarray analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, vol. 975, no 1, p. 77-90.
- BANNERMAN, David M. et SPRENGEL, Rolf. Remembering the subtle differences. *Science*, 2007, vol. 317, no 5834, p. 50-51.
- BANNISTER, Andrew J. et KOUZARIDES, Tony. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell research*, 2011, vol. 21, no 3, p. 381-395.

BAR, Ela et BARAK, Boaz. Microglia roles in synaptic plasticity and myelination in homeostatic conditions and neurodevelopmental disorders. *Glia*, 2019, vol. 67, no 11, p. 2125-2141.

BARRIENTOS, R. M., KITT, M. M., WATKINS, L. R., *et al.* Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience*, 2015, vol. 309, p. 84-99.

BARRIENTOS, Ruth M., SPRUNGER, David B., CAMPEAU, Serge, *et al.* BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1 β administration. *Journal of neuroimmunology*, 2004, vol. 155, no 1-2, p. 119-126.

BATTAGLIA, Francesco P., BENCHENANE, Karim, SIROTA, Anton, *et al.* The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends in cognitive sciences*, 2011, vol. 15, no 7, p. 310-318.

BAUER, Moisés E. et TEIXEIRA, Antonio L. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019, vol. 1437, no 1, p. 57-67.

BAYER, K. U. D. K., DE KONINCK, Paul, LEONARD, A. Soren, *et al.* Interaction with the NMDA receptor locks CaMKII in an active conformation. *Nature*, 2001, vol. 411, no 6839, p. 801-805.

BEAUQUIS, Juan, VINUESA, Angeles, POMILIO, Carlos, *et al.* Neuronal and glial alterations, increased anxiety, and cognitive impairment before hippocampal amyloid deposition in PDAPP mice, model of Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 2014, vol. 24, no 3, p. 257-269.

BECHER, Burkhard, SPATH, Sabine, et GOVERMAN, Joan. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nature Reviews Immunology*, 2017, vol. 17, no 1, p. 49-59.

BELARBI, Karim, ARELLANO, Carla, FERGUSON, Ryan, *et al.* Chronic neuroinflammation impacts the recruitment of adult-born neurons into behaviorally relevant hippocampal networks. *Brain, behavior, and immunity*, 2012, vol. 26, no 1, p. 18-23.

BENSON, D. L., ISACKSON, P. J., GALL, C. M., *et al.* Contrasting patterns in the localization of glutamic acid decarboxylase and Ca²⁺/calmodulin protein kinase gene expression in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 1992, vol. 46, no 4, p. 825-849.

BENT, Rebekka, MOLL, Lorna, GRABBE, Stephan, *et al.* Interleukin-1 beta—a friend or foe in malignancies?. *International journal of molecular sciences*, 2018, vol. 19, no 8, p. 2155.

BERGER, Shelley L. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 2007, vol. 447, no 7143, p. 407-412.

BERSON, Amit, NATIVIO, Raffaella, BERGER, Shelley L., *et al.* Epigenetic regulation in neurodegenerative diseases. *Trends in neurosciences*, 2018, vol. 41, no 9, p. 587-598.

BESEDOVSKY, Luciana, LANGE, Tanja, et HAACK, Monika. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiological reviews*, 2019.

BIESMANS, Steven, MEERT, Theo F., BOUWKNECHT, Jan A., *et al.* Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Mediators of inflammation*, 2013, vol. 2013.

BILBO, Staci D., BARRIENTOS, Ruth M., EADS, Andrea S., *et al.* Early-life infection leads to altered BDNF and IL-1 β mRNA expression in rat hippocampus following learning in adulthood. *Brain, behavior, and immunity*, 2008, vol. 22, no 4, p. 451-455.

BLASI, Francesca, RICCIO, Massimo, BROGI, Alessandra, *et al.* Constitutive expression of interleukin-1beta (IL-1beta) in rat oligodendrocytes. *Biological chemistry*, 1999, vol. 380, no 2, p. 259-264.

BLEVE, Augusto, MOTTA, Francesca, DURANTE, Barbara, *et al.* Immunosenescence, inflammaging, and frailty: Role of myeloid cells in age-related diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2022, p. 1-22.

BLISS, Tim VP et LØMO, Terje. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 1973, vol. 232, no 2, p. 331-356.

BLUTHÉ, Rose-Marie, BEAUDU, Claire, KELLEY, Keith W., *et al.* Differential effects of IL-1ra on sickness behavior and weight loss induced by IL-1 in rats. *Brain research*, 1995, vol. 677, no 1, p. 171-176.

BLUTHÉ, Rose-Marie, JAFARIAN-TEHRANI, Mehrnaz, MICHAUD, Bruno, *et al.* Increased sensitivity of prediabetic nonobese diabetic mouse to the behavioral effects of IL-1. *Brain, behavior, and immunity*, 1999, vol. 13, no 4, p. 303-314.

BOCHE, D., PERRY, V. H., et NICOLL, J. A. R. Activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2013, vol. 39, no 1, p. 3-18.

BOCHMAN, Matthew L., PAESCHKE, Katrin, et ZAKIAN, Virginia A. DNA secondary structures: stability and function of G-quadruplex structures. *Nature Reviews Genetics*, 2012, vol. 13, no 11, p. 770-780.

BONNAUD, Emilie M., SUBERBIELLE, Elsa, et MALNOU, Cécile E. Histone acetylation in neuronal (dys) function. *Biomolecular Concepts*, 2016, vol. 7, no 2, p. 103-116.

BORASCHI, Diana, ITALIANI, Paola, WEIL, Sabrina, *et al.* The family of the interleukin-1 receptors. *Immunological reviews*, 2018, vol. 281, no 1, p. 197-232.

BOTT, Kirsten N., YUMOL, Jenalyn L., COMELLI, Elena M., *et al.* Trabecular and cortical bone are unaltered in response to chronic lipopolysaccharide exposure via osmotic pumps in male and female CD-1 mice. *PLoS one*, 2021, vol. 16, no 2, p. e0243933.

BOTUYAN, Maria Victoria, LEE, Joseph, WARD, Irene M., *et al.* Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA repair. *Cell*, 2006, vol. 127, no 7, p. 1361-1373.

BOURGOGNON, Julie-Myrtille et CAVANAGH, Jonathan. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain and neuroscience advances*, 2020, vol. 4, p. 2398212820979802.

BRADL, Monika et LASSMANN, Hans. Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 2010, vol. 119, no 1, p. 37-53.

BRAMHAM, Clive R., WORLEY, Paul F., MOORE, Melissa J., *et al.* The immediate early gene *arc/arg3.1*: regulation, mechanisms, and function. *Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no 46, p. 11760-11767.

BUFFOLO, Federica, PETROSINO, Valentina, ALBINI, Martina, *et al.* Neuroinflammation induces synaptic scaling through IL-1 β -mediated activation of the transcriptional repressor REST/NRSF. *Cell death & disease*, 2021, vol. 12, no 2, p. 1-15.

BUNCH, Heeyoun, JEONG, Jaehyeon, KANG, Keunsoo, *et al.* BRCA1-BARD1 regulates transcription through modulating topoisomerase II β . *Open biology*, 2021, vol. 11, no 10, p. 210221.

BUNTING, Samuel F., CALLÉN, Elsa, WONG, Nancy, *et al.* 53BP1 inhibits homologous recombination in Brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell*, 2010, vol. 141, no 2, p. 243-254.

BURGESS, Neil, MAGUIRE, Eleanor A., et O'KEEFE, John. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 2002, vol. 35, no 4, p. 625-641.

CAI, Zhengwei, LIN, Shuying, PANG, Yi, *et al.* Brain injury induced by intracerebral injection of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in the neonatal rat. *Pediatric research*, 2004, vol. 56, no 3, p. 377-384.

CAMERON, Heather A. et MCKAY, Ronald DG. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *Journal of comparative neurology*, 2001, vol. 435, no 4, p. 406-417.

CANNAN, Wendy J. et PEDERSON, David S. Mechanisms and consequences of double-strand DNA break formation in chromatin. *Journal of cellular physiology*, 2016, vol. 231, no 1, p. 3-14.

CAROLA, Valeria, D'OLIMPIO, Francesca, BRUNAMONTI, Emiliano, *et al.* Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behavioural brain research*, 2002, vol. 134, no 1-2, p. 49-57.

CELESTE, Arkady, FERNANDEZ-CAPETILLO, Oscar, KRHLAK, Michael J., *et al.* Histone H2AX phosphorylation is dispensable for the initial recognition of DNA breaks. *Nature cell biology*, 2003, vol. 5, no 7, p. 675-679.

CELESTE, Arkady, PETERSEN, Simone, ROMANIENKO, Peter J., *et al.* Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science*, 2002, vol. 296, no 5569, p. 922-927.

CHAHROUR, Maria et ZOGHBI, Huda Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*, 2007, vol. 56, no 3, p. 422-437.

CHAPMAN, J. Ross, TAYLOR, Martin RG, et BOULTON, Simon J. Playing the end game: DNA double-strand break repair pathway choice. *Molecular cell*, 2012, vol. 47, no 4, p. 497-510.

CHESNOKOVA, Vera, PECHNICK, Robert N., et WAWROWSKY, Kolja. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 2016, vol. 58, p. 1-8.

CHIEL, Hillel J. et BEER, Randall D. The brain has a body: adaptive behavior emerges from interactions of nervous system, body and environment. *Trends in neurosciences*, 1997, vol. 20, no 12, p. 553-557.

CHIRUVELLA, Kishore K., LIANG, Zhuobin, et WILSON, Thomas E. Repair of double-strand breaks by end joining. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2013, vol. 5, no 5, p. a012757.

CHIU, Chiayu Q., BARBERIS, Andrea, et HIGLEY, Michael J. Preserving the balance: diverse forms of long-term GABAergic synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, vol. 20, no 5, p. 272-281.

CHOLEWA-WACLAW, Justyna, BIRD, Adrian, VON SCHIMMELMANN, Melanie, *et al.* The role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression in the nervous system. *Journal of Neuroscience*, 2016, vol. 36, no 45, p. 11427-11434.

CHOWDHURY, Dipanjan, KEOGH, Michael-Christopher, ISHII, Haruhiko, *et al.* γ -H2AX dephosphorylation by protein phosphatase 2A facilitates DNA double-strand break repair. *Molecular cell*, 2005, vol. 20, no 5, p. 801-809.

CHUNG, Joon Yong, KRAPP, Nicolas, WU, Limin, *et al.* Interleukin-1 receptor 1 deletion in focal and diffuse experimental traumatic brain injury in mice. *Journal of neurotrauma*, 2019, vol. 36, no 2, p. 370-379.

CLARK, Brian S. et BLACKSHAW, Seth. Long non-coding RNA-dependent transcriptional regulation in neuronal development and disease. *Frontiers in genetics*, 2014, vol. 5, p. 164.

CLARKE, Laura E. et BARRES, Ben A. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, vol. 14, no 5, p. 311-321.

CLARKE, Melanie, RAZMJOU, Sara, PROWSE, Natalie, *et al.* Ketamine modulates hippocampal neurogenesis and pro-inflammatory cytokines but not stressor induced neurochemical changes. *Neuropharmacology*, 2017, vol. 112, p. 210-220.

COHEN, Sarah J. et STACKMAN JR, Robert W. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. *Behavioural brain research*, 2015, vol. 285, p. 105-117.

COKE-MURPHY, Casey, BUENDIA, Matthew, SABORIDO, Tommy, *et al.* Simple shelter-style environmental enrichment alters behavior in mice. *Translational neuroscience*, 2014, vol. 5, no 3, p. 185-196.

COLOMBO, Emanuela et FARINA, Cinthia. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation. *Trends in immunology*, 2016, vol. 37, no 9, p. 608-620.

CONNOR, Thomas J., SONG, Cai, LEONARD, Brian E., *et al.* An assessment of the effects of central interleukin-1 β , -2, -6, and tumor necrosis factor- α administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat. *Neuroscience*, 1998, vol. 84, no 3, p. 923-933.

CRAWLEY, Jacqueline N., BELKNAP, John K., COLLINS, Allan, *et al.* Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies. *Psychopharmacology*, 1997, vol. 132, no 2, p. 107-124.

CROSIO, Claudia, HEITZ, Estelle, ALLIS, C. David, *et al.* Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons. *Journal of Cell Science*, 2003, vol. 116, no 24, p. 4905-4914.

CROWE, Samantha L., MOVSESYAN, Vilen A., JORGENSEN, Timothy J., *et al.* Rapid phosphorylation of histone H2A. X following ionotropic glutamate receptor activation. *European Journal of Neuroscience*, 2006, vol. 23, no 9, p. 2351-2361.

CSERÉP, Csaba, PÓSFAL, Balázs, et DÉNES, Ádám. Shaping neuronal fate: functional heterogeneity of direct microglia-neuron interactions. *Neuron*, 2021, vol. 109, no 2, p. 222-240.

CUNNINGHAM, Colm et SANDERSON, David J. Malaise in the water maze: Untangling the effects of LPS and IL-1 β on learning and memory. *Brain, behavior, and immunity*, 2008, vol. 22, no 8, p. 1117-1127.

DAHL, Johan, ORMSTAD, Heidi, AASS, Hans Christian D., *et al.* The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, vol. 45, p. 77-86.

D'ALESSANDRO, Giuseppina et DI FAGAGNA, Fabrizio d'Adda. Transcription and DNA damage: holding hands or crossing swords?. *Journal of molecular biology*, 2017, vol. 429, no 21, p. 3215-3229.

DALEY, James M., VANDER LAAN, Renee L., SURESH, Aswathi, *et al.* DNA joint dependence of pol X family polymerase action in nonhomologous end joining. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no 32, p. 29030-29037.

DANTZER, Robert. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?. *Brain, behavior, and immunity*, 2001, vol. 15, no 1, p. 7-24.

DANTZER, Robert et KELLEY, Keith W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 2007, vol. 21, no 2, p. 153-160.

DANTZER, Robert, O'CONNOR, Jason C., FREUND, Gregory G., *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, 2008, vol. 9, no 1, p. 46-56.

DAY, Jeremy J. et SWEATT, J. David. DNA methylation and memory formation. *Nature neuroscience*, 2010, vol. 13, no 11, p. 1319-1323.

DAY, Jeremy J. et SWEATT, J. David. Epigenetic mechanisms in cognition. *Neuron*, 2011, vol. 70, no 5, p. 813-829.

DE BONT, Rinne et VAN LAREBEKE, Nik. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis*, 2004, vol. 19, no 3, p. 169-185.

DE CHIARA, Giovanna, RACANIELLO, Mauro, MOLLINARI, Cristiana, *et al.* Herpes simplex virus-type 1 (HSV-1) impairs DNA repair in cortical neurons. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, vol. 8, p. 242.

DECOTEAU, William E. et KESNER, Raymond P. A double dissociation between the rat hippocampus and medial caudoputamen in processing two forms of knowledge. *Behavioral neuroscience*, 2000, vol. 114, no 6, p. 1096.

DE FLORES, Robin, LA JOIE, Renaud, et CHÉTELAT, Gaël. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2015, vol. 309, p. 29-50.

DEITMER, Joachim W., THEPARAMBIL, Shefeeq M., RUMINOT, Ivan, *et al.* Energy dynamics in the brain: contributions of astrocytes to metabolism and pH homeostasis. *Frontiers in neuroscience*, 2019, vol. 13, p. 1301.

DEL REY, Adriana, BALSCHUN, Detlef, WETZEL, Wolfram, *et al.* A cytokine network involving brain-borne IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNF α operates during long-term potentiation and learning. *Brain, behavior, and immunity*, 2013, vol. 33, p. 15-23.

DENG, Tuo, LYON, Christopher J., BERGIN, Stephen, *et al.* Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol*, 2016, vol. 11, no 1, p. 421-49.

DENG, Wei, AIMONE, James B., et GAGE, Fred H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?. *Nature reviews neuroscience*, 2010, vol. 11, no 5, p. 339-350.

DERIANO, Ludovic et ROTH, David B. Modernizing the nonhomologous end-joining repertoire: alternative and classical NHEJ share the stage. *Annual review of genetics*, 2013, vol. 47, no 1, p. 433-55.

DESPLATS, Paula, SPENCER, Brian, COFFEE, Elizabeth, *et al.* α -Synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, vol. 286, no 11, p. 9031-9037.

DI BENEDETTO, Svetlana, MÜLLER, Ludmila, WENGER, Elisabeth, *et al.* Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017, vol. 75, p. 114-128.

DINARELLO, Charles A. The biological properties of interleukin-1. *European cytokine network*, 1994, vol. 5, no 6, p. 517-531.

DINARELLO, Charles A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*, 2009, vol. 27, p. 519-550.

DINARELLO, Charles A. Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity. *Immunological reviews*, 2018, vol. 281, no 1, p. 5.

DONZIS, Elissa J. et TRONSON, Natalie C. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiology of learning and memory*, 2014, vol. 115, p. 68-77.

DUBÉ, Celine, VEZZANI, Annamaria, BEHRENS, Marga, *et al.* Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2005, vol. 57, no 1, p. 152-155.

DUCOTTET, C. et BELZUNG, C. Correlations between behaviours in the elevated plus-maze and sensitivity to unpredictable subchronic mild stress: evidence from inbred strains of mice. *Behavioural brain research*, 2005, vol. 156, no 1, p. 153-162.

EDDY, Sean R. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nature Reviews Genetics*, 2001, vol. 2, no 12, p. 919-929.

EICHENBAUM [1], Howard. The role of the hippocampus in navigation is memory. *Journal of neurophysiology*, 2017, vol. 117, no 4, p. 1785-1796.

EICHENBAUM [2], Howard. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, vol. 18, no 9, p. 547-558.

EICKHOFF, Simon B., CONSTABLE, R. Todd, et YEO, BT Thomas. Topographic organization of the cerebral cortex and brain cartography. *Neuroimage*, 2018, vol. 170, p. 332-347.

ENNACEUR, Abdelkader. Tests of unconditioned anxiety—pitfalls and disappointments. *Physiology & behavior*, 2014, vol. 135, p. 55-71.

ERREGER, Kevin, DRAVID, Shashank M., BANKE, Tue G., *et al.* Subunit-specific gating controls rat NR1/NR2A and NR1/NR2B NMDA channel kinetics and synaptic signalling profiles. *The Journal of physiology*, 2005, vol. 563, no 2, p. 345-358.

ERTA, Maria, GIRALT, Mercedes, ESPOSITO, Flavia Lorena, *et al.* Astrocytic IL-6 mediates locomotor activity, exploration, anxiety, learning and social behavior. *Hormones and behavior*, 2015, vol. 73, p. 64-74.

ESPINOSA, Enrique, ZAMORA, Pilar, FELIU, Jaime, *et al.* Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets. *Cancer treatment reviews*, 2003, vol. 29, no 6, p. 515-523.

FAKHOURY, Marc. Role of immunity and inflammation in the pathophysiology of neurodegenerative diseases. *Neurodegenerative Diseases*, 2015, vol. 15, no 2, p. 63-69.

FENG, Jian, ZHOU, Yu, CAMPBELL, Susan L., *et al.* Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons. *Nature neuroscience*, 2010, vol. 13, no 4, p. 423-430.

FENG, Xiaomei, VALDEARCOS, Martin, UCHIDA, Yosuke, *et al.* Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI insight*, 2017, vol. 2, no 7.

FERNANDO, Ruani N., ELEUTERI, Boris, ABDELHADY, Shaimaa, *et al.* Cell cycle restriction by histone H2AX limits proliferation of adult neural stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, vol. 108, no 14, p. 5837-5842.

FESCE, Riccardo. Subjectivity as an emergent property of information processing by neuronal networks. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, vol. 14, p. 548071.

FIELDS, R. Douglas. A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nature Reviews Neuroscience*, 2015, vol. 16, no 12, p. 756-767.

FIELDS, James K., GÜNTHER, Sebastian, et SUNDBERG, Eric J. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, p. 1412.

FINCK, Brian N. et JOHNSON, Rodney W. Anorexia, weight loss and increased plasma interleukin-6 caused by chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1 β in the rat. *Brain research*, 1997, vol. 761, no 2, p. 333-337.

FINK, Michel, IMHOLZ, Daniela, et THOMA, Fritz. Contribution of the serine 129 of histone H2A to chromatin structure. *Molecular and cellular biology*, 2007, vol. 27, no 10, p. 3589-3600.

FOGAL, Birgit et HEWETT, Sandra J. Interleukin-1 β : a bridge between inflammation and excitotoxicity?. *Journal of neurochemistry*, 2008, vol. 106, no 1, p. 1-23.

FOURRIER, Célia, SINGHAL, Gaurav, et BAUNE, Bernhard T. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS spectrums*, 2019, vol. 24, no 1, p. 4-15.

FOX, Gerard B., LEVASSEUR, Ryan A., et FADEN, Alan I. Behavioral responses of C57BL/6, FVB/N, and 129/SvEMS mouse strains to traumatic brain injury: implications for gene targeting approaches to neurotrauma. *Journal of neurotrauma*, 1999, vol. 16, no 5, p. 377-389.

FRAGA, Mario F., BALLESTAR, Esteban, PAZ, Maria F., *et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, vol. 102, no 30, p. 10604-10609.

FRANK-CANNON, Tamy C., ALTO, Laura T., MCALPINE, Fiona E., *et al.* Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases?. *Molecular neurodegeneration*, 2009, vol. 4, no 1, p. 1-13.

FRANKLAND, Paul W. et BONTEMPI, Bruno. The organization of recent and remote memories. *Nature reviews neuroscience*, 2005, vol. 6, no 2, p. 119-130.

FREEMAN, Walter J., KOZMA, Robert, et WERBOS, Paul J. Biocomplexity: adaptive behavior in complex stochastic dynamical systems. *Biosystems*, 2001, vol. 59, no 2, p. 109-123.

FREIDIN, M., BENNETT, M. V., et KESSLER, J. A. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, vol. 89, no 21, p. 10440-10443.

FRITCH, Haley A., MACEVOY, Sean P., THAKRAL, Preston P., *et al.* The anterior hippocampus is associated with spatial memory encoding. *Brain Research*, 2020, vol. 1732, p. 146696.

FURMAN, David, CAMPISI, Judith, VERDIN, Eric, *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*, 2019, vol. 25, no 12, p. 1822-1832.

GABAY, Eran, WOLF, Gilly, SHAVIT, Yehuda, *et al.* Chronic blockade of interleukin-1 (IL-1) prevents and attenuates neuropathic pain behavior and spontaneous ectopic neuronal activity following nerve injury. *European journal of pain*, 2011, vol. 15, no 3, p. 242-248.

- GAGE, Fred H. Adult neurogenesis in mammals. *Science*, 2019, vol. 364, no 6443, p. 827-828.
- GALLO, Francisco T., KATCHE, Cynthia, MORICI, Juan F., *et al.* Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: focus on c-Fos, Egr1 and Arc. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2018, vol. 12, p. 79.
- GALLO, Jiri, RASKA, Milan, KRIEGOVA, Eva, *et al.* Inflammation and its resolution and the musculoskeletal system. *Journal of orthopaedic translation*, 2017, vol. 10, p. 52-67.
- GARCIA, C., FEVE, B., FERRE, P., *et al.* Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes & metabolism*, 2010, vol. 36, no 5, p. 327-338.
- GARCÍA-MUSE, Tatiana *et al.* AGUILERA, Andrés. Transcription–replication conflicts: how they occur and how they are resolved. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2016, vol. 17, no 9, p. 553-563.
- GARDONI, Fabrizio, BORASO, Mariaserena, ZIANNI, Elisa, *et al.* Distribution of interleukin-1 receptor complex at the synaptic membrane driven by interleukin-1 β and NMDA stimulation. *Journal of neuroinflammation*, 2011, vol. 8, no 1, p. 1-6.
- GARLANDA, Cecilia, DINARELLO, Charles A., *et al.* MANTOVANI, Alberto. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*, 2013, vol. 39, no 6, p. 1003-1018.
- GAWEL, Kinga, GIBULA, Ewa, MARSZALEK-GRABSKA, Marta, *et al.* Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents—methodological consideration. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2019, vol. 392, no 1, p. 1-18.
- GE, Shaoyu, YANG, Chih-hao, HSU, Kuei-sen, *et al.* A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron*, 2007, vol. 54, no 4, p. 559-566.
- GERLAI, Robert *et al.* CLAYTON, Nicola S. Analysing hippocampal function in transgenic mice: an ethological perspective. *Trends in neurosciences*, 1999, vol. 22, no 2, p. 47-51.
- GIBERTINI, Michael, NEWTON, Catherine, FRIEDMAN, Herman, *et al.* Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin-1- β . *Brain, behavior, and immunity*, 1995, vol. 9, no 2, p. 113-128.
- GOSHEN, Inbal, KREISEL, Tirzah, OUNALLAH-SAAD, Hadile, *et al.* A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, vol. 32, no 8-10, p. 1106-1115.
- GOSHEN, Inbal, KREISEL, Tirzah, BEN-MENACHEM-ZIDON, O., *et al.* Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Molecular psychiatry*, 2008, vol. 13, no 7, p. 717-728.
- GOSELIN, David, BELLAVANCE, Marc-André, *et al.* RIVEST, Serge. IL-1RAC β signaling regulates adaptive mechanisms in neurons that promote their long-term survival following excitotoxic insults. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013, vol. 7, p. 9.
- GOUJON, EMMANUELLE, PARNET, Patricia, AUBERT, ARNAUD, *et al.* Corticosterone regulates behavioral effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 beta in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1995, vol. 269, no 1, p. R154-R159.
- GOUVEIA, Kelly *et al.* HURST, Jane L. Optimising reliability of mouse performance in behavioural testing: the major role of non-aversive handling. *Scientific reports*, 2017, vol. 7, no 1, p. 1-12.

GRAEBER, Manuel B. et STREIT, Wolfgang J. Microglia: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 2010, vol. 119, no 1, p. 89-105.

GRÄFF, Johannes, REI, Damien, GUAN, Ji-Song, *et al.* An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature*, 2012, vol. 483, no 7388, p. 222-226.

GRÄFF, Johannes et TSAI, Li-Huei. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, vol. 14, no 2, p. 97-111.

GRAYSON, Ben, LEGER, Marianne, PIERCY, Chloe, *et al.* Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behavioural brain research*, 2015, vol. 2

GRIFFIN, W. Sue T., LIU, Ling, LI, Yuekui, *et al.* Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *Journal of neuroinflammation*, 2006, vol. 3, no 1, p. 1-9.

GROC, Laurent, HEINE, Martin, COGNET, Laurent, *et al.* Differential activity-dependent regulation of the lateral mobilities of AMPA and NMDA receptors. *Nature neuroscience*, 2004, vol. 7, no 7, p. 695-696.

GROC, Laurent, HEINE, Martin, COUSINS, Sarah L., *et al.* NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103, no 49, p. 18769-18774.

GUO, De-Huang, YAMAMOTO, Masaki, HERNANDEZ, Caterina M., *et al.* Visceral adipose NLRP3 impairs cognition in obesity via IL-1R1 on CX3CR1+ cells. *The Journal of clinical investigation*, 2020, vol. 130, no 4, p. 1961-1976.

GUPTA, Swati, KIM, Se Y., ARTIS, Sonja, *et al.* Histone methylation regulates memory formation. *Journal of Neuroscience*, 2010, vol. 30, no 10, p. 3589-3599.

HAETTIG, Jakob, SUN, Yanjun, WOOD, Marcelo A., *et al.* Cell-type specific inactivation of hippocampal CA1 disrupts location-dependent object recognition in the mouse. *Learning & memory*, 2013, vol. 20, no 3, p. 139-146.

HAHN, Gerald, PONCE-ALVAREZ, Adrian, DECO, Gustavo, *et al.* Portraits of communication in neuronal networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, vol. 20, no 2, p. 117-127.

HAINMUELLER, Thomas et BARTOS, Marlene. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 2020, vol. 21, no 3, p. 153-168.

HALLAM, T. M. et BOURTCHOULADZE, R. Rubinstein-Taybi syndrome: molecular findings and therapeutic approaches to improve cognitive dysfunction. *Cellular and molecular life sciences*, 2006, vol. 63, no 15, p. 1725-1735.

HALLIDAY, Glenda. Pathology and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2017, vol. 16, no 11, p. 862-864.

HARDINGHAM, Giles E., FUKUNAGA, Yuko, et BADING, Hilmar. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature neuroscience*, 2002, vol. 5, no 5, p. 405-414.

HARRIS, Alexander Z. et PETTIT, Diana L. Recruiting extrasynaptic NMDA receptors augments synaptic signaling. *Journal of neurophysiology*, 2008, vol. 99, no 2, p. 524-533.

- HART, Benjamin L. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1988, vol. 12, no 2, p. 123-137.
- HASSANAIN, M., BHATT, S., ZALCMAN, S., *et al.* Potentiating role of interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-1 β type 1 receptors in the medial hypothalamus in defensive rage behavior in the cat. *Brain research*, 2005, vol. 1048, no 1-2, p. 1-11.
- HEIN, Amy M., STASKO, Melissa R., MATOUSEK, Sarah B., *et al.* Sustained hippocampal IL-1 β overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice. *Brain, behavior, and immunity*, 2010, vol. 24, no 2, p. 243-253.
- HENEKA, Michael T., CARSON, Monica J., EL KHOURY, Joseph, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2015, vol. 14, no 4, p. 388-405.
- HENIKOFF, Steven. Nucleosome destabilization in the epigenetic regulation of gene expression. *Nature Reviews Genetics*, 2008, vol. 9, no 1, p. 15-26.
- HERCULANO-HOUZEL, Suzana. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia*, 2014, vol. 62, no 9, p. 1377-1391.
- HERNANDEZ, Dena G., NALLS, Michael A., GIBBS, J. Raphael, *et al.* Distinct DNA methylation changes highly correlated with chronological age in the human brain. *Human molecular genetics*, 2011, vol. 20, no 6, p. 1164-1172.
- HECKMAN, Pim RA, KUHN, Femke Roig, MEERLO, Peter, *et al.* A brief period of sleep deprivation negatively impacts the acquisition, consolidation, and retrieval of object-location memories. *Neurobiology of learning and memory*, 2020, vol. 175, p. 107326.
- HICKMAN, Suzanne, IZZY, Saef, SEN, Pritha, *et al.* Microglia in neurodegeneration. *Nature neuroscience*, 2018, vol. 21, no 10, p. 1359-1369.
- HIRATA, Yusuke, TAKAHASHI, Miki, MORISHITA, Tohru, *et al.* Post-translational modifications of the TAK1-TAB complex. *International journal of molecular sciences*, 2017, vol. 18, no 1, p. 205.
- HO, Victoria M., LEE, Ji-Ann, et MARTIN, Kelsey C. The cell biology of synaptic plasticity. *Science*, 2011, vol. 334, no 6056, p. 623-628.
- HOFFMANN, Elke, THIEFES, Axel, BUHROW, Daniela, *et al.* MEK1-dependent delayed expression of Fos-related antigen-1 counteracts c-Fos and p65 NF- κ B-mediated interleukin-8 transcription in response to cytokines or growth factors. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no 10, p. 9706-9718.
- HOLDEN, Heather M., HOEBEL, Calhueli, LOFTIS, Kelly, *et al.* Spatial pattern separation in cognitively normal young and older adults. *Hippocampus*, 2012, vol. 22, no 9, p. 1826-1832.
- HOLMES, C. Systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2013, vol. 39, no 1, p. 51-68.
- HOLMES, C., CUNNINGHAM, C., ZOTOVA, E., *et al.* Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, vol. 77, no 3, p. 212-218.
- HOLTMAAT, Anthony et CARONI, Pico. Functional and structural underpinnings of neuronal assembly formation in learning. *Nature neuroscience*, 2016, vol. 19, no 12, p. 1553-1562.

HU, Hui-Lan, SHIFLETT, Lora A., KOBAYASHI, Mariko, *et al.* TOP2 β -dependent nuclear DNA damage shapes extracellular growth factor responses via dynamic AKT phosphorylation to control virus latency. *Molecular cell*, 2019, vol. 74, no 3, p. 466-480. e4.

HU, Shuxian, SHENG, Wen S., EHRLICH, Laura C., *et al.* Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation*, 2000, vol. 7, no 3, p. 153-159.

HUANG, Chu-Chung, ROLLS, Edmund T., HSU, Chih-Chin Heather, *et al.* Extensive cortical connectivity of the human hippocampal memory system: beyond the “what” and “where” dual stream model. *Cerebral Cortex*, 2021, vol. 31, no 10, p. 4652-4669.

HUANG, Yangyang, SMITH, Dirk E., IBÁÑEZ-SANDOVAL, Osvaldo, *et al.* Neuron-specific effects of interleukin-1 β are mediated by a novel isoform of the IL-1 receptor accessory protein. *Journal of Neuroscience*, 2011, vol. 31, no 49, p. 18048-18059.

HUESTON, Cara M., O'LEARY, James D., HOBAN, Alan E., *et al.* Chronic interleukin-1 β in the dorsal hippocampus impairs behavioural pattern separation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018, vol. 74, p. 252-264.

HUNT, David L. et CASTILLO, Pablo E. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Current opinion in neurobiology*, 2012, vol. 22, no 3, p. 496-508.

INAGAKI, Akiko, SCHOENMAKERS, Sam, et BAAREND, Willy M. DNA double strand break repair, chromosome synapsis and transcriptional silencing in meiosis. *Epigenetics*, 2010, vol. 5, no 4, p. 255-266.

IONESCU-TUCKER, Andra et COTMAN, Carl W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2021, vol. 107, p. 86-95.

ISMAIL, Ismail Hassan et HENDZEL, Michael J. The γ -H2A. X: Is it just a surrogate marker of double-strand breaks or much more?. *Environmental and molecular mutagenesis*, 2008, vol. 49, no 1, p. 73-82.

JACKSON, Stephen P. et BARTEK, Jiri. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 2009, vol. 461, no 7267, p. 1071-1078.

JENROW, Kenneth A., BROWN, Stephen L., LAPANOWSKI, Karen, *et al.* Selective inhibition of microglia-mediated neuroinflammation mitigates radiation-induced cognitive impairment. *Radiation Research*, 2013, vol. 179, no 5, p. 549-556.

JESSBERGER, Sebastian, CLARK, Robert E., BROADBENT, Nicola J., *et al.* Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learning & memory*, 2009, vol. 16, no 2, p. 147-154.

JIANG, Guochun, PLO, Isabelle, WANG, Tong, *et al.* BRCA1-Ku80 protein interaction enhances end-joining fidelity of chromosomal double-strand breaks in the G1 phase of the cell cycle. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, no 13, p. 8966-8976.

JIANG, JinHong, WANG, Zhe, LIANG, XueYa, *et al.* Intranasal MMI-0100 Attenuates A β 1-42-and LPS-Induced Neuroinflammation and Memory Impairments via the MK2 Signaling Pathway. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, p. 2707.

JONES, Meghan E., LEBONVILLE, Christina L., BARRUS, Daniel, *et al.* The role of brain interleukin-1 in stress-enhanced fear learning. *Neuropsychopharmacology*, 2015, vol. 40, no 5, p. 1289-1296.

JOWAED, Ahmad, SCHMITT, Ina, KAUT, Oliver, *et al.* Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *Journal of Neuroscience*, 2010, vol. 30, no 18, p. 6355-6359.

JUNG, Hyuncheol, LEE, Se Young, LIM, Seongjoon, *et al.* Anti-inflammatory clearance of amyloid- β by a chimeric Gas6 fusion protein. *Nature Medicine*, 2022, p. 1-11. [Extended Data Fig. 6 show activation of glial cells in cannula-implanted brains]

JURK, Diana, WANG, Chunfang, MIWA, Satomi, *et al.* Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging cell*, 2012, vol. 11, no 6, p. 996-1004.

JURKOWSKI, Michal P., BETTIO, Luis, K. WOO, Emma, *et al.* Beyond the hippocampus and the SVZ: adult neurogenesis throughout the brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2020, vol. 14, p. 576444.

KANDEL, Eric R. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular brain*, 2012, vol. 5, no 1, p. 1-12.

KANDEL, Eric R., DUDAI, Yadin, et MAYFORD, Mark R. The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 2014, vol. 157, no 1, p. 163-186.

KANDEL, Eric R., SCHWARTZ, James H., JESSELL, Thomas M., *et al.* (6th ed.). *Principles of neural science*. New York : McGraw-hill, 2021.

KANUNGO, Jyotshna. DNA-PK deficiency in Alzheimer's disease. *Journal of neurology & neuromedicine*, 2016, vol. 1, no 3, p. 17.

KARANAM, Ketki, KAFRI, Ran, LOEWER, Alexander, *et al.* Quantitative live cell imaging reveals a gradual shift between DNA repair mechanisms and a maximal use of HR in mid S phase. *Molecular cell*, 2012, vol. 47, no 2, p. 320-329.

KARVE, Ila P., TAYLOR, Juliet M., et CRACK, Peter J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *British journal of pharmacology*, 2016, vol. 173, no 4, p. 692-702.

KATILA, Heikki, APPELBERG, Björn, HURME, Mikko, *et al.* Plasma levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders. *Schizophrenia research*, 1994, vol. 12, no 1, p. 29-34.

KAUSHAL, V1, DYE, R., PAKAVATHKUMAR, P., *et al.* Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation. *Cell Death & Differentiation*, 2015, vol. 22, no 10, p. 1676-1686.

KAVALIERS, Martin et CHOLERIS, Elena. Antipredator responses and defensive behavior: ecological and ethological approaches for the neurosciences. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2001, vol. 25, no 7-8, p. 577-586.

KAZLAUSKAS, Nadia, KLAPPENBACH, Martín, DEPINO, Amaicha M., *et al.* Sickness behavior in honey bees. *Frontiers in Physiology*, 2016, vol. 7, p. 261.

KEMPERMANN, Gerd, GAGE, Fred H., AIGNER, Ludwig, *et al.* Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell stem cell*, 2018, vol. 23, no 1, p. 25-30.

KESNER, Raymond P. An analysis of the dentate gyrus function. *Behavioural brain research*, 2013, vol. 254, p. 1-7.

KHANNA, Kum Kum et JACKSON, Stephen P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nature genetics*, 2001, vol. 27, no 3, p. 247-254.

- KIECOLT-GLASER, Janice K., LOVING, Timothy J., STOWELL, Jeffrey R., *et al.* Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Archives of general psychiatry*, 2005, vol. 62, no 12, p. 1377-1384.
- KIM, Busun, LEE, Youngmin, KIM, Eunsom, *et al.* The interleukin-1 α precursor is biologically active and is likely a key alarmin in the IL-1 family of cytokines. *Frontiers in immunology*, 2013, vol. 4, p. 391.
- KIM, Jeongkyu, STURGILL, David, TRAN, Andy D., *et al.* Controlled DNA double-strand break induction in mice reveals post-damage transcriptome stability. *Nucleic acids research*, 2016, vol. 44, no 7, p. e64-e64.
- KIM, Jung-Ae, KRUHLAK, Michael, DOTIWALA, Farokh, *et al.* Heterochromatin is refractory to γ -H2AX modification in yeast and mammals. *The Journal of cell biology*, 2007, vol. 178, no 2, p. 209-218.
- KIRSTEN, Karina, SOARES, Suelen Mendonça, KOAKOSKI, Gessi, *et al.* Characterization of sickness behavior in zebrafish. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018, vol. 73, p. 596-602.
- KITAMURA, Takashi, OGAWA, Sachie K., ROY, Dheeraj S., *et al.* Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 2017, vol. 356, no 6333, p. 73-78.
- KLEMM, Sandy L., SHIPONY, Zohar, *et* GREENLEAF, William J. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome. *Nature Reviews Genetics*, 2019, vol. 20, no 4, p. 207-220.
- KNIGHT, Robert T. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 1996, vol. 383, no 6597, p. 256-259.
- KNOPMAN, David S., AMIEVA, Helene, PETERSEN, Ronald C., *et al.* Alzheimer disease. *Nature reviews Disease primers*, 2021, vol. 7, no 1, p. 1-21.
- KOBOW, Katja, KASPI, Antony, HARIKRISHNAN, K. N., *et al.* Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta neuropathologica*, 2013, vol. 126, no 5, p. 741-756.
- KOFUJI, Paulo *et* ARAQUE, Alfonso. Astrocytes and behavior. *Annual review of neuroscience*, 2021, vol. 44, p. 49-67.
- KOLAS, Nadine K., CHAPMAN, J. Ross, NAKADA, Shinichiro, *et al.* Orchestration of the DNA-damage response by the RNF8 ubiquitin ligase. *Science*, 2007, vol. 318, no 5856, p. 1637-1640.
- KOO, Ja Wook *et* DUMAN, Ronald S. Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 2009, vol. 10, no 7, p. 664.
- KOPRICH, James B., RESKE-NIELSEN, Casper, MITHAL, Prabhakar, *et al.* Neuroinflammation mediated by IL-1 β increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of neuroinflammation*, 2008, vol. 5, no 1, p. 1-12.
- KOU, Xiaoxing, XU, Xingtian, CHEN, Chider, *et al.* The Fas/Fap-1/Cav-1 complex regulates IL-1RA secretion in mesenchymal stem cells to accelerate wound healing. *Science Translational Medicine*, 2018, vol. 10, no 432, p. eaai8524.
- KRAUSE, Daniela L. *et* MÜLLER, Norbert. Neuroinflammation, microglia and implications for anti-inflammatory treatment in Alzheimer's disease. *International journal of Alzheimer's disease*, 2010, vol. 2010.

KRISHNAN, Anand, PURDY, Kaylynn, CHANDRASEKHAR, Ambika, *et al.* A BRCA1-dependent DNA damage response in the regenerating adult peripheral nerve milieu. *Molecular Neurobiology*, 2018, vol. 55, no 5, p. 4051-4067.

KRUHLAK, Michael J., CELESTE, Arkady, DELLAIRE, Graham, *et al.* Changes in chromatin structure and mobility in living cells at sites of DNA double-strand breaks. *The Journal of cell biology*, 2006, vol. 172, no 6, p. 823-834.

KU, Wai Lim, GIRVAN, Michelle, YUAN, Guo-Cheng, *et al.* Modeling the dynamics of bivalent histone modifications. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no 11, p. e77944.

KUBERA, Marta, CURZYTEK, Katarzyna, DUDA, Weronika, *et al.* A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months. *Brain, behavior, and immunity*, 2013, vol. 31, p. 96-104.

KUKUSHKIN, Nikolay Vadimovich et CAREW, Thomas James. Memory takes time. *Neuron*, 2017, vol. 95, no 2, p. 259-279.

KUMAR, S., MILLIS, A. J., et BAGLIONI, C. Expression of interleukin 1-inducible genes and production of interleukin 1 by aging human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, vol. 89, no 10, p. 4683-4687.

KWOK, John BJ. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Epigenomics*, 2010, vol. 2, no 5, p. 671-682.

KWON, Hyuk Sung et KOH, Seong-Ho. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational neurodegeneration*, 2020, vol. 9, no 1, p. 1-12.

LABROUSSE, Virginie F., COSTES, Laurence, AUBERT, Agnès, *et al.* Impaired interleukin-1 β and c-Fos expression in the hippocampus is associated with a spatial memory deficit in P2X7 receptor-deficient mice. *PLoS one*, 2009, vol. 4, no 6, p. e6006.

LAPIN, I. P. Only controls: effect of handling, sham injection, and intraperitoneal injection of saline on behavior of mice in an elevated plus-maze. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 1995, vol. 34, no 2, p. 73-77.

LARKIN, Margaret Carr, LYKKEN, Christine, TYE, Lynne D., *et al.* Hippocampal output area CA1 broadcasts a generalized novelty signal during an object-place recognition task. *Hippocampus*, 2014, vol. 24, no 7, p. 773-783.

LASSELIN, Julie, SCHEDLOWSKI, Manfred, KARSHIKOFF, Bianka, *et al.* Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: Relevance for symptoms of anxiety and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2020, vol. 115, p. 15-24.

LAU, C. Geoffrey et ZUKIN, R. Suzanne. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, vol. 8, no 6, p. 413-426.

LAUGHLIN, Simon B. et SEJNOWSKI, Terrence J. Communication in neuronal networks. *Science*, 2003, vol. 301, no 5641, p. 1870-1874.

LAVIN, Martin F. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2008, vol. 9, no 10, p. 759-769.

LEGER, Marianne, QUIEDEVILLE, Anne, BOUET, Valentine, *et al.* Object recognition test in mice. *Nature protocols*, 2013, vol. 8, no 12, p. 2531-2537.

LEVEILLE, F., GAAMOUCHE, F. EI, GOUIX, E., *et al.* Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *The FASEB Journal*, 2008, vol. 22, no 12, p. 4258-4271.

LEVENSON, Jonathan M., O'RIORDAN, Kenneth J., BROWN, Karen D., *et al.* Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, vol. 279, no 39, p. 40545-40559.

LI, Mengmeng, LI, Chenli, YU, Hanjie, *et al.* Lentivirus-mediated interleukin-1 β (IL-1 β) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety-and depression-like behaviors in mice. *Journal of neuroinflammation*, 2017, vol. 14, no 1, p. 1-12.

LI, Shaomin, HONG, Soyon, SHEPARDSON, Nina E., *et al.* Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 2009, vol. 62, no 6, p. 788-801.

LI, Song, FAN, Ya-Xin, WANG, Wei, *et al.* Effects of acute restraint stress on different components of memory as assessed by object-recognition and object-location tasks in mice. *Behavioural brain research*, 2012, vol. 227, no 1, p. 199-207.

LIU, Xiaoyu et QUAN, Ning. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Frontiers in neurology*, 2018, vol. 9, p. 8.

LIU, Xiaoyu, NEMETH, Daniel P., MCKIM, Daniel B., *et al.* Cell-type-specific interleukin 1 receptor 1 signaling in the brain regulates distinct neuroimmune activities. *Immunity*, 2019, vol. 50, no 2, p. 317-333. e6.

LIBBY, Peter. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2012, vol. 32, no 9, p. 2045-2051.

LISMAN, John, YASUDA, Ryohei, et RAGHAVACHARI, Sridhar. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nature reviews neuroscience*, 2012, vol. 13, no 3, p. 169-182.

LIU, Xiao-Bo et JONES, Edward G. Localization of alpha type II calcium calmodulin-dependent protein kinase at glutamatergic but not gamma-aminobutyric acid (GABAergic) synapses in thalamus and cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, vol. 93, no 14, p. 7332-7336.

LIU, Xiaolei, JIAO, Bin, et SHEN, Lu. The epigenetics of Alzheimer's disease: factors and therapeutic implications. *Frontiers in genetics*, 2018, vol. 9, p. 579.

LIU, Xiaoyu, NEMETH, Daniel P., MCKIM, Daniel B., *et al.* Cell-type-specific interleukin 1 receptor 1 signaling in the brain regulates distinct neuroimmune activities. *Immunity*, 2019, vol. 50, no 2, p. 317-333. e6.

LIU, Xiaoyu et QUAN, Ning. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Frontiers in neurology*, 2018, vol. 9, p. 8.

LIU, Yingjun et ZHOU, Jiawei. Oligodendrocytes in neurodegenerative diseases. *Frontiers in biology*, 2013, vol. 8, no 2, p. 127-133.

LÓPEZ-OTÍN, Carlos, BLASCO, Maria A., PARTRIDGE, Linda, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, vol. 153, no 6, p. 1194-1217.

LOVINGER, David M. Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology*, 2010, vol. 58, no 7, p. 951-961.

LU, Tao, PAN, Ying, KAO, Shyan-Yuan, *et al.* Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, 2004, vol. 429, no 6994, p. 883-891.

LU, Wei-Yang, MAN, Heng-Ye, JU, William, *et al.* Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. *Neuron*, 2001, vol. 29, no 1, p. 243-254.

LUCANTONIO, Federica, KIM, Eunyoung, SU, Zhixiao, *et al.* Aversive stimuli bias corticothalamic responses to motivationally significant cues. *Elife*, 2021, vol. 10, p. e57634.

LUDEWIG, Peter, WINNEBERGER, Jack, et MAGNUS, Tim. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *Journal of Neuroimmunology*, 2019, vol. 326, p. 38-44.

LÜSCHER, Christian et MALENKA, Robert C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2012, vol. 4, no 6, p. a005710.

MADABHUSHI, Ram, GAO, Fan, PFENNING, Andreas R., *et al.* Activity-induced DNA breaks govern the expression of neuronal early-response genes. *Cell*, 2015, vol. 161, no 7, p. 1592-1605.

MADABHUSHI, Ram, PAN, Ling, et TSAI, Li-Huei. DNA damage and its links to neurodegeneration. *Neuron*, 2014, vol. 83, no 2, p. 266-282.

MAEDLER, Kathrin, SERGEEV, Pavel, EHSES, Jan A., *et al.* Leptin modulates β cell expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1 β in human islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, vol. 101, no 21, p. 8138-8143.

MAGEE, Jeffrey C. et GRIENBERGER, Christine. Synaptic plasticity forms and functions. *Annual review of neuroscience*, 2020, vol. 43, p. 95-117.

MANO, Tatsuo, NAGATA, Kenichi, NONAKA, Takashi, *et al.* Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, vol. 114, no 45, p. E9645-E9654.

MANTOVANI, Alberto, DINARELLO, Charles A., MOLGORA, Martina, *et al.* Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, 2019, vol. 50, no 4, p. 778-795.

MAO, Zhiyong, BOZZELLA, Michael, SELUANOV, Andrei, *et al.* Comparison of nonhomologous end joining and homologous recombination in human cells. *DNA repair*, 2008, vol. 7, no 10, p. 1765-1771.

MARAGAKIS, Nicholas J. et ROTHSTEIN, Jeffrey D. Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nature clinical practice Neurology*, 2006, vol. 2, no 12, p. 679-689.

MARICHAL-CANCINO, Bruno A., FAJARDO-VALDEZ, Alfonso, RUIZ-CONTRERAS, Alejandra E., *et al.* Possible role of hippocampal GPR55 in spatial learning and memory in rats. *Acta Neurobiol. Exp*, 2018, vol. 78, p. 41-50.

MARKRAM, Henry, LÜBKE, Joachim, FROTSCHER, Michael, *et al.* Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 1997, vol. 275, no 5297, p. 213-215.

MARTY, Florent. Cassures double-brin de l'ADN des neurones: un rôle commun dans la physiopathologie de l'infection par le Bornavirus et l'inflammation chronique. 2021. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier-Toulouse III.

MARTY, Florent H., BETTAMIN, Luca, THOUARD, Anne, *et al.* Borna disease virus docks on neuronal DNA double-strand breaks to replicate and dampens neuronal activity. *Iscience*, 2022, vol. 25, no 1, p. 103621.

MASSEY, Peter V., JOHNSON, Benjamin E., MOULT, Peter R., *et al.* Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, no 36, p. 7821-7828.

MASTROENI, Diego, GROVER, Andrew, DELVAUX, Elaine, *et al.* Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 2011, vol. 32, no 7, p. 1161-1180.

MASUDA, Takahiro, SANKOWSKI, Roman, STASZEWSKI, Ori, *et al.* Microglia heterogeneity in the single-cell era. *Cell reports*, 2020, vol. 30, no 5, p. 1271-1281.

MCCLELLAND, James L., MCNAUGHTON, Bruce L., *et al.* O'REILLY, Randall C. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, 1995, vol. 102, no 3, p. 419.

MCCONNELL, Michael J., MORAN, John V., ABYZOV, Alexej, *et al.* Intersection of diverse neuronal genomes and neuropsychiatric disease: The Brain Somatic Mosaicism Network. *Science*, 2017, vol. 356, no 6336, p. eaal1641.

MCCONNELL, Susan K. The generation of neuronal diversity in the central nervous system. *Annual review of neuroscience*, 1991, vol. 14, p. 269-300.

MCDONALD, Robert J., HONG, Nancy S., *et al.* DEVAN, Bryan D. The challenges of understanding mammalian cognition and memory-based behaviours: an interactive learning and memory systems approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2004, vol. 28, no 7, p. 719-745.

MCMANUS, Róisín M. *et al.* HENEKA, Michael T. Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights. *Alzheimer's research & therapy*, 2017, vol. 9, no 1, p. 1-7.

MEERS, Chance, KESKIN, Havva, *et al.* STORICI, Francesca. DNA repair by RNA: Templated, or not templated, that is the question. *DNA repair*, 2016, vol. 44, p. 17-21.

MENACHEM-ZIDON, Ofra Ben, AVITAL, Avi, BEN-MENACHEM, Yair, *et al.* Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling. *Brain, behavior, and immunity*, 2011, vol. 25, no 5, p. 1008-1016.

MENDEZ, Pablo, STEFANELLI, Thomas, FLORES, Carmen E., *et al.* Homeostatic plasticity in the hippocampus facilitates memory extinction. *Cell reports*, 2018, vol. 22, no 6, p. 1451-1461.

MENON, Vinod. Developmental pathways to functional brain networks: emerging principles. *Trends in cognitive sciences*, 2013, vol. 17, no 12, p. 627-640.

MERALI, Zul, BRENNAN, Kelly, BRAU, Patricia, *et al.* Dissociating anorexia and anhedonia elicited by interleukin-1 β : antidepressant and gender effects on responding for "free chow" and "earned" sucrose intake. *Psychopharmacology*, 2003, vol. 165, no 4, p. 413-418.

MILLER, Alyson A. *et al.* SPENCER, Sarah J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*, 2014, vol. 42, p. 10-21.

MILLER, Courtney A. *et al.* SWEATT, J. David. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 2007, vol. 53, no 6, p. 857-869.

MILLER, Samara M. et SAHAY, Amar. Functions of adult-born neurons in hippocampal memory interference and indexing. *Nature neuroscience*, 2019, vol. 22, no 10, p. 1565-1575.

MILNER, A. David. How do the two visual streams interact with each other?. *Experimental brain research*, 2017, vol. 235, no 5, p. 1297-1308.

MING, Guo-li et SONG, Hongjun. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2005, vol. 28, p. 223-250.

MING, Z., SAWICKI, G., et BEKAR, L. K. Acute systemic LPS-mediated inflammation induces lasting changes in mouse cortical neuromodulation and behavior. *Neuroscience letters*, 2015, vol. 590, p. 96-100.

MITRA, Joy, GUERRERO, Erika N., HEGDE, Pavana M., et al. Motor neuron disease-associated loss of nuclear TDP-43 is linked to DNA double-strand break repair defects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, vol. 116, no 10, p. 4696-4705.

MIURA, Pedro, AMIROUCHE, Adel, CLOW, Charlene, et al. Brain-derived neurotrophic factor expression is repressed during myogenic differentiation by miR-206. *Journal of neurochemistry*, 2012, vol. 120, no 2, p. 230-238.

MIYAZAKI, Koyomi, ITOH, Nanako, OHYAMA, Sumika, et al. Continuous exposure to a novel stressor based on water aversion induces abnormal circadian locomotor rhythms and sleep-wake cycles in mice. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no 1, p. e55452.

MODABBERNIA, Amirhossein, TASLIMI, Shervin, BRIETZKE, Elisa, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*, 2013, vol. 74, no 1, p. 15-25.

MOORE, Amy H., WU, Michael, SHAFTEL, Solomon S., et al. Sustained expression of interleukin-1 β in mouse hippocampus impairs spatial memory. *Neuroscience*, 2009, vol. 164, no 4, p. 1484-1495.

MOORE, Lisa D., LE, Thuc, et FAN, Guoping. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 2013, vol. 38, no 1, p. 23-38.

MORELLINI, Fabio. Spatial memory tasks in rodents: what do they model?. *Cell and Tissue Research*, 2013, vol. 354, no 1, p. 273-286.

MORIMOTO, Suguru, TSUDA, Masataka, BUNCH, Heeyoun, et al. Type II DNA topoisomerases cause spontaneous double-strand breaks in genomic DNA. *Genes*, 2019, vol. 10, no 11, p. 868.

MORUNO-MANCHON, Jose F., KOELLHOFFER, Edward C., GOPAKUMAR, Jayakrishnan, et al. The G-quadruplex DNA stabilizing drug pyridostatin promotes DNA damage and downregulates transcription of Brca1 in neurons. *Aging (Albany NY)*, 2017, vol. 9, no 9, p. 1957.

MOYON, Sarah, DUBESSY, Anne Laure, AIGROT, Marie Stephane, et al. Demyelination causes adult CNS progenitors to revert to an immature state and express immune cues that support their migration. *Journal of Neuroscience*, 2015, vol. 35, no 1, p. 4-20.

MRAK, Robert E. et GRIFFIN, W. Sue T. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 2001, vol. 22, no 6, p. 903-908.

MUJOO, Kalpana, PANDITA, Raj K., TIWARI, Anjana, et al. Differentiation of human induced pluripotent or embryonic stem cells decreases the DNA damage repair by homologous recombination. *Stem cell reports*, 2017, vol. 9, no 5, p. 1660-1674.

MURPHY, Kenneth et WEAVER, Casey (9th ed.). *Janeway's immunobiology*. New York: Garland science, 2016.

MUZIO, Marta, NI, Jian, FENG, Ping, *et al.* IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. *Science*, 1997, vol. 278, no 5343, p. 1612-1615.

NAGY, James I., PEREDA, Alberto E., et RASH, John E. On the occurrence and enigmatic functions of mixed (chemical plus electrical) synapses in the mammalian CNS. *Neuroscience letters*, 2019, vol. 695, p. 53-64.

NAJJAR, Souhel, PEARLMAN, Daniel M., ALPER, Kenneth, *et al.* Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of neuroinflammation*, 2013, vol. 10, no 1, p. 1-24.

NAUDE, Petrus JW, DOBOS, Nikoletta, VAN DER MEER, Dennis, *et al.* Analysis of cognition, motor performance and anxiety in young and aged tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2 deficient mice. *Behavioural brain research*, 2014, vol. 258, p. 43-51.

NAVA CATORCE, Miryam et GEVORKIAN, Goar. LPS-induced murine neuroinflammation model: main features and suitability for pre-clinical assessment of nutraceuticals. *Current neuropharmacology*, 2016, vol. 14, no 2, p. 155-164.

NAWA, Hiroyuki et TAKEI, Nori. Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: implication of specific cytokines. *Neuroscience research*, 2006, vol. 56, no 1, p. 2-13.

NGUYEN, Joseph T., SAHABANDU, Dinuka, TAISHI, Ping, *et al.* The neuron-specific interleukin-1 receptor accessory protein alters emergent network state properties in Vitro. *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*, 2019, vol. 6, p. 35-43.

NGUYEN, Phi T., DORMAN, Leah C., PAN, Simon, *et al.* Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity. *Cell*, 2020, vol. 182, no 2, p. 388-403. e15.

NIKOLICH-ŽUGICH, Janko. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nature immunology*, 2018, vol. 19, no 1, p. 10-19.

NITHIANANTHARAJAH, Jess et HANNAN, Anthony J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, vol. 7, no 9, p. 697-709.

NORDEN, Diana M., MUCCIGROSSO, Megan M., et GODBOUT, Jonathan P. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. *Neuropharmacology*, 2015, vol. 96, p. 29-41.

NOTT, Alexi, WATSON, P. Marc, ROBINSON, James D., *et al.* S-Nitrosylation of histone deacetylase 2 induces chromatin remodelling in neurons. *Nature*, 2008, vol. 455, no 7211, p. 411-415.

NUNES, Eric J., RANDALL, Patrick A., ESTRADA, Alexavier, *et al.* Effort-related motivational effects of the pro-inflammatory cytokine interleukin 1-beta: studies with the concurrent fixed ratio 5/chow feeding choice task. *Psychopharmacology*, 2014, vol. 231, no 4, p. 727-736.

O'LEÍME, Ciarán S., CRYAN, John F., et NOLAN, Yvonne M. Nuclear deterrents: intrinsic regulators of IL-1 β -induced effects on hippocampal neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, vol. 66, p. 394-412.

OBERHEIM, Nancy Ann, WANG, Xiaohai, GOLDMAN, Steven, *et al.* Astrocytic complexity distinguishes the human brain. *Trends in neurosciences*, 2006, vol. 29, no 10, p. 547-553.

- O'LEARY, Timothy P. et BROWN, Richard E. Optimization of apparatus design and behavioral measures for the assessment of visuo-spatial learning and memory of mice on the Barnes maze. *Learning & memory*, 2013, vol. 20, no 2, p. 85-96.
- OLIVEIRA, Ana MM. DNA methylation: a permissive mark in memory formation and maintenance. *Learning & Memory*, 2016, vol. 23, no 10, p. 587-593.
- OLTON, David S., BECKER, James T., et HANDELMANN, Gail E. Hippocampus, space, and memory. *Behavioral and Brain sciences*, 1979, vol. 2, no 3, p. 313-322.
- OPENDAK, Maya et GOULD, Elizabeth. Adult neurogenesis: a substrate for experience-dependent change. *Trends in cognitive sciences*, 2015, vol. 19, no 3, p. 151-161.
- OWEN, B. M., ECCLESTON, D., FERRIER, I. N., *et al.* Raised levels of plasma interleukin-1 β in major and postviral depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001, vol. 103, no 3, p. 226-228.
- OZAWA, Seiji, KAMIYA, Haruyuki, et TSUZUKI, Keisuke. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in neurobiology*, 1998, vol. 54, no 5, p. 581-618.
- PANIER, Stephanie et BOULTON, Simon J. Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2014, vol. 15, no 1, p. 7-18.
- PAOLICELLI, Rosa Chiara, BISHT, Kanchan, et TREMBLAY, Marie-Ève. Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2014, vol. 8, p. 129.
- PARNET, Patricia, KELLEY, Keith W., BLUTHÉ, Rose-Marie, *et al.* Expression and regulation of interleukin-1 receptors in the brain. Role in cytokines-induced sickness behavior. *Journal of neuroimmunology*, 2002, vol. 125, no 1-2, p. 5-14.
- PATIL, Sudarshan S., SUNYER, Berta, HÖGER, Harald, *et al.* Evaluation of spatial memory of C57BL/6J and CD1 mice in the Barnes maze, the Multiple T-maze and in the Morris water maze. *Behavioural brain research*, 2009, vol. 198, no 1, p. 58-68.
- PEARCE, John M., ROBERTS, Amanda DL, et GOOD, Mark. Hippocampal lesions disrupt navigation based on cognitive maps but not heading vectors. *Nature*, 1998, vol. 396, no 6706, p. 75-77.
- PECCHI, Emilie, DALLAPORTA, Michel, JEAN, André, *et al.* Prostaglandins and sickness behavior: old story, new insights. *Physiology & behavior*, 2009, vol. 97, no 3-4, p. 279-292.
- PELEG, Shahaf, SANANBENESI, Farahnaz, ZOVOILIS, Athanasios, *et al.* Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *science*, 2010, vol. 328, no 5979, p. 753-756.
- PENAS, Clara et NAVARRO, Xavier. Epigenetic modifications associated to neuroinflammation and neuropathic pain after neural trauma. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2018, vol. 12, p. 158.
- PETERSON, Craig L. et LANIEL, Marc-André. Histones and histone modifications. *Current Biology*, 2004, vol. 14, no 14, p. R546-R551.
- POMMIER, Yves. DNA topoisomerase I and II in cancer chemotherapy: update and perspectives. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 1993, vol. 32, no 2, p. 103-108.
- PRICE, Brendan D. et D'ANDREA, Alan D. Chromatin remodeling at DNA double-strand breaks. *Cell*, 2013, vol. 152, no 6, p. 1344-1354.

- PRICE, Cathy J. The evolution of cognitive models: From neuropsychology to neuroimaging and back. *Cortex*, 2018, vol. 107, p. 37-49.
- PRIETO, G. Aleph, SNIGDHA, Shikha, BAGLIETTO-VARGAS, David, *et al.* Synapse-specific IL-1 receptor subunit reconfiguration augments vulnerability to IL-1 β in the aged hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, vol. 112, no 36, p. E5078-E5087.
- PRINZ, Marco *et* PRILLER, Josef. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nature neuroscience*, 2017, vol. 20, no 2, p. 136-144.
- PROKHORTCHOUK, Egor *et* DEFOSSEZ, Pierre-Antoine. The cell biology of DNA methylation in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2008, vol. 1783, no 11, p. 2167-2173.
- PRUT, Laetitia, ABRAMOWSKI, Dorothee, KRUCKER, Thomas, *et al.* Aged APP23 mice show a delay in switching to the use of a strategy in the Barnes maze. *Behavioural brain research*, 2007, vol. 179, no 1, p. 107-110.
- PUGH, C. Rachal, NGUYEN, Kien T., GONYEA, Jennifer L., *et al.* Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behavioural brain research*, 1999, vol. 106, no 1-2, p. 109-118.
- QIN, Liya, WU, Xuefei, BLOCK, Michelle L., *et al.* Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 2007, vol. 55, no 5, p. 453-462.
- QUINET, Annabel, LEMAÇON, Delphine, *et* VINDIGNI, Alessandro. Replication fork reversal: players and guardians. *Molecular cell*, 2017, vol. 68, no 5, p. 830-833.
- RADTKE, Franziska A., CHAPMAN, Gareth, HALL, Jeremy, *et al.* Modulating neuroinflammation to treat neuropsychiatric disorders. *BioMed research international*, 2017, vol. 2017.
- RAIVICH, G., JONES, L. L., WERNER, A., *et al.* Molecular signals for glial activation: pro-and anti-inflammatory cytokines in the injured brain. *Current Progress in the Understanding of Secondary Brain Damage from Trauma and Ischemia*, 1999, p. 21-30.
- RAO, Jagadeesh S., KELLOM, Matthew, KIM, Hyung-Wook, *et al.* Neuroinflammation and synaptic loss. *Neurochemical research*, 2012, vol. 37, no 5, p. 903-910.
- RASHEED, Madiha, LIANG, Junhan, WANG, Chaolei, *et al.* Epigenetic regulation of neuroinflammation in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no 9, p. 4956.
- RÉU, Pedro, KHOSRAVI, Azadeh, BERNARD, Samuel, *et al.* The lifespan and turnover of microglia in the human brain. *Cell reports*, 2017, vol. 20, no 4, p. 779-784.
- REYNOLDS, Pamela, ANDERSON, Jennifer A., HARPER, Jane V., *et al.* The dynamics of Ku70/80 and DNA-PKcs at DSBs induced by ionizing radiation is dependent on the complexity of damage. *Nucleic acids research*, 2012, vol. 40, no 21, p. 10821-10831.
- RIAL, Daniel, CASTRO, Adalberto A., MACHADO, Nuno, *et al.* Behavioral phenotyping of Parkinson-deficient mice: looking for early preclinical features of Parkinson's disease. *PLoS one*, 2014, vol. 9, no 12, p. e114216.
- RICCIO, Antonella. Dynamic epigenetic regulation in neurons: enzymes, stimuli and signaling pathways. *Nature neuroscience*, 2010, vol. 13, no 11, p. 1330-1337.

RICH, Tina, ALLEN, Rachel L., et WYLLIE, Andrew H. Defying death after DNA damage. *Nature*, 2000, vol. 407, no 6805, p. 777-783.

RIGILLO, Giovanna, VILELLA, Antonietta, BENATTI, Cristina, *et al.* LPS-induced histone H3 phospho (Ser10)-acetylation (Lys14) regulates neuronal and microglial neuroinflammatory response. *Brain, behavior, and immunity*, 2018, vol. 74, p. 277-290.

RODRÍGUEZ-ARELLANO, J. J., PARPURA, Vladimir, ZOREC, Robert, *et al.* Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2016, vol. 323, p. 170-182.

ROESLER, Rafael, PARENT, Marise B., LALUMIERE, Ryan T., *et al.* Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation. *Neurobiology of learning and memory*, 2021, vol. 184, p. 107490.

ROGAKOU, Emmy P., PILCH, Duane R., ORR, Ann H., *et al.* DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *Journal of biological chemistry*, 1998, vol. 273, no 10, p. 5858-5868.

ROLLS, Edmund T., DECO, Gustavo, HUANG, Chu-Chung, *et al.* The effective connectivity of the human hippocampal memory system. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab442>, 2021.

SACKTOR, Todd C. How does PKM ζ maintain long-term memory?. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, vol. 12, no 1, p. 9-15.

SAHA, Janapriya et DAVIS, Anthony J. Unsolved mystery: the role of BRCA1 in DNA end-joining. *Journal of radiation research*, 2016, vol. 57, no S1, p. i18-i24.

SAKAMOTO, Kensuke, KARELINA, Kate, et OBRIETAN, Karl. CREB: a multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection. *Journal of neurochemistry*, 2011, vol. 116, no 1, p. 1-9.

SALVIONI, Anna, BELLOY, Marcy, LEBOURG, Aurore, *et al.* Robust control of a brain-persisting parasite through MHC I presentation by infected neurons. *Cell reports*, 2019, vol. 27, no 11, p. 3254-3268. e8.

SATO, Kaoru. Effects of microglia on neurogenesis. *Glia*, 2015, vol. 63, no 8, p. 1394-1405.

SAVIC, Velibor, YIN, Bu, MAAS, Nancy L., *et al.* Formation of dynamic γ -H2AX domains along broken DNA strands is distinctly regulated by ATM and MDC1 and dependent upon H2AX densities in chromatin. *Molecular cell*, 2009, vol. 34, no 3, p. 298-310.

SCHATZ, David G. et JI, Yanhong. Recombination centres and the orchestration of V (D) J recombination. *Nature Reviews Immunology*, 2011, vol. 11, no 4, p. 251-263.

SCHEIBLICH, Hannah, TROMBLY, Melanie, RAMIREZ, Alfredo, *et al.* Neuroimmune connections in aging and neurodegenerative diseases. *Trends in immunology*, 2020, vol. 41, no 4, p. 300-312.

SCHMAUSS, Claudia. The roles of class I histone deacetylases (HDACs) in memory, learning, and executive cognitive functions: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017, vol. 83, p. 63-71.

SCHMIDT, Heath D., SANGREY, Gavin R., DARNELL, Shayna B., *et al.* Increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the ventral tegmental area during cocaine abstinence is associated with increased histone acetylation at BDNF exon I-containing promoters. *Journal of neurochemistry*, 2012, vol. 120, no 2, p. 202-209.

SCHWABE, Lars, NADER, Karim, et PRUESSNER, Jens C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biological psychiatry*, 2014, vol. 76, no 4, p. 274-280.

SCIMEMI, Annalisa, FINE, Alan, KULLMANN, Dimitri M., *et al.* NR2B-containing receptors mediate cross talk among hippocampal synapses. *Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, no 20, p. 4767-4777.

SCULLY, Ralph, PANDAY, Arvind, ELANGO, Rajula, *et al.* DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2019, vol. 20, no 11, p. 698-714.

SENATHI-RAJA, Dawn, PONSFORD, Jennie, et SCHÖNBERGER, Michael. Impact of age on long-term cognitive function after traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 2010, vol. 24, no 3, p. 336.

SENSINI, Federica, INTA, Dragos, PALME, Rupert, *et al.* The impact of handling technique and handling frequency on laboratory mouse welfare is sex-specific. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no 1, p. 1-9.

SERRE-MIRANDA, Cláudia, ROQUE, Susana, SANTOS, Nadine Correia, *et al.* Cognition is associated with peripheral immune molecules in healthy older adults: a cross-sectional study. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 2045.

SHACKELFORD, Deborah A. DNA end joining activity is reduced in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 2006, vol. 27, no 4, p. 596-605.

SHAFTEL, Solomon S., KYRKANIDES, Stephanos, OLSCHOWKA, John A., *et al.* Sustained hippocampal IL-1 β overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *The Journal of clinical investigation*, 2007, vol. 117, no 6, p. 1595-1604.

SHAHAR, O. D., RAM, E. V. S., SHIMSHONI, E., *et al.* Live imaging of induced and controlled DNA double-strand break formation reveals extremely low repair by homologous recombination in human cells. *Oncogene*, 2012, vol. 31, no 30, p. 3495-3504.

SHAHBAZIAN, Mona D. et GRUNSTEIN, Michael. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annual review of biochemistry*, 2007, vol. 76.

SHANBHAG, Niraj M., EVANS, Mark D., MAO, Wenjie, *et al.* Early neuronal accumulation of DNA double strand breaks in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica communications*, 2019, vol. 7, no 1, p. 1-18.

SHANBHAG, Niraj M., RAFALSKA-METCALF, Ilona U., BALANE-BOLIVAR, Carlo, *et al.* ATM-dependent chromatin changes silence transcription in cis to DNA double-strand breaks. *Cell*, 2010, vol. 141, no 6, p. 970-981.

SHEN, Kang et MEYER, Tobias. Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA receptor stimulation. *Science*, 1999, vol. 284, no 5411, p. 162-167.

SHIMOMMURA, Yohnosuke, SHIMIZU, Hiroyuki, TAKAHASHI, Masaki, *et al.* Effects of peripheral administration of recombinant human interleukin-1 beta on feeding behavior of the rat. *Life sciences*, 1990, vol. 47, no 24, p. 2185-2192.

SHIVES, Katherine D., TYLER, Kenneth L., et BECKHAM, J. David. Molecular mechanisms of neuroinflammation and injury during acute viral encephalitis. *Journal of neuroimmunology*, 2017, vol. 308, p. 102-111.

SHROFF, Robert, ARBEL-EDEN, Ayelet, PILCH, Duane, *et al.* Distribution and dynamics of chromatin modification induced by a defined DNA double-strand break. *Current Biology*, 2004, vol. 14, no 19, p. 1703-1711.

SHULL, Erin RP, LEE, Youngsoo, NAKANE, Hironobu, *et al.* Differential DNA damage signaling accounts for distinct neural apoptotic responses in ATLD and NBS. *Genes & development*, 2009, vol. 23, no 2, p. 171-180.

- SKOURTI-STATHAKI, Konstantina et PROUDFOOT, Nicholas J. A double-edged sword: R loops as threats to genome integrity and powerful regulators of gene expression. *Genes & development*, 2014, vol. 28, no 13, p. 1384-1396.
- SKUNDRIC, Dusanka S., BEALMEAR, Beverly, et LISAK, Robert P. Induced upregulation of IL-1, IL-1RA and IL-1R type I gene expression by Schwann cells. *Journal of neuroimmunology*, 1997, vol. 74, no 1-2, p. 9-18.
- SIEBOLD, Lorraine, KRUEGER, Amy C., ABDALA, Jonathan A., et al. Cosyntropin attenuates neuroinflammation in a mouse model of traumatic brain injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2020, vol. 13, p. 109.
- SIKE, Ádám, WENGENROTH, Jonas, UPĪTE, Jolanta, et al. Improved method for cannula fixation for long-term intracerebral brain infusion. *Journal of neuroscience methods*, 2017, vol. 290, p. 145-150.
- SILVA, Vanessa Cardoso et GIUSTI-PAIVA, Alexandre. Sickness behavior is delayed in hypothyroid mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015, vol. 45, p. 109-117
- SIMON, Dennis W., MCGEACHY, Mandy J., BAYIR, Hülya, et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 2017, vol. 13, no 3, p. 171-191.
- SIMPSON, Brent W. et TRENT, M. Stephen. Pushing the envelope: LPS modifications and their consequences. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, vol. 17, no 7, p. 403-416.
- SKALKKA, A. M. et KATZ, R. A. Retroviral DNA integration and the DNA damage response. *Cell Death & Differentiation*, 2005, vol. 12, no 1, p. 971-978.
- SOBHIAN, Bijan, SHAO, Genze, LILLI, Dana R., et al. RAP80 targets BRCA1 to specific ubiquitin structures at DNA damage sites. *Science*, 2007, vol. 316, no 5828, p. 1198-1202.
- SOFRONIEW, Michael V. et VINTERS, Harry V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 2010, vol. 119, no 1, p. 7-35.
- SONG, C., MERALI, Z., et ANISMAN, Hymie. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience*, 1999, vol. 88, no 3, p. 823-836.
- SONG, Anping, ZHU, Ling, GORANTLA, Gowthami, et al. Salient type 1 interleukin 1 receptor expression in peripheral non-immune cells. *Scientific reports*, 2018, vol. 8, no 1, p. 1-14.
- SORIA, Gaston, POLO, Sophie E., et ALMOUZNI, Geneviève. Prime, repair, restore: the active role of chromatin in the DNA damage response. *Molecular cell*, 2012, vol. 46, no 6, p. 722-734.
- SORRENTI, Vincenzo, CONTARINI, Gabriella, SUT, Stefania, et al. Curcumin prevents acute neuroinflammation and long-term memory impairment induced by systemic lipopolysaccharide in mice. *Frontiers in pharmacology*, 2018, vol. 9, p. 183.
- SOULAS-SPRAUEL, Pauline, RIVERA-MUNOZ, P., MALIVERT, L., et al. V (D) J and immunoglobulin class switch recombinations: a paradigm to study the regulation of DNA end-joining. *Oncogene*, 2007, vol. 26, no 56, p. 7780-7791.
- SOUSA, André MM, MEYER, Kyle A., SANTPERE, Gabriel, et al. Evolution of the human nervous system function, structure, and development. *Cell*, 2017, vol. 170, no 2, p. 226-247.

SOUSA, Fernanda Severo Sabedra, BIRMANN, Paloma Taborda, BAMPI, Suely Ribeiro, *et al.* Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of α -(phenylselanyl) acetophenone in mice. *Neuropharmacology*, 2019, vol. 146, p. 128-137.

SPARKMAN, Nathan L., KOHMAN, Rachel A., SCOTT, Vincent J., *et al.* Bacterial endotoxin-induced behavioral alterations in two variations of the Morris water maze. *Physiology & behavior*, 2005, vol. 86, no 1-2, p. 244-251.

SPORNS, Olaf, CHIALVO, Dante R., KAISER, Marcus, *et al.* Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in cognitive sciences*, 2004, vol. 8, no 9, p. 418-425.

SQUIRE, Larry R., GENZEL, Lisa, WIXTED, John T., *et al.* Memory consolidation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2015, vol. 7, no 8, p. a021766.

SRINIVASAN, Deepak, YEN, Jui-Hung, JOSEPH, Donald J., *et al.* Cell type-specific interleukin-1 β signaling in the CNS. *Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, no 29, p. 6482-6488.

STASZEWSKI, Ori et PRINZ, Marco. Glial epigenetics in neuroinflammation and neurodegeneration. *Cell and tissue research*, 2014, vol. 356, no 3, p. 609-616.

STECKLER, Thomas et MUIR, Janice L. Measurement of cognitive function: relating rodent performance with human minds. *Cognitive Brain Research*, 1996, vol. 3, no 3-4, p. 299-308.

STEFANKO, Daniel P., BARRETT, Ruth M., LY, Alexandra R., *et al.* Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, vol. 106, no 23, p. 9447-9452.

STIENSTRA, Rinke, JOOSTEN, Leo AB, KOENEN, Tim, *et al.* The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell metabolism*, 2010, vol. 12, no 6, p. 593-605.

STONEHAM, Emily T., SANDERS, Erin M., SANYAL, Mohima, *et al.* Rules of engagement: factors that regulate activity-dependent synaptic plasticity during neural network development. *The Biological Bulletin*, 2010, vol. 219, no 2, p. 81-99.

STRAHL, Brian D. et ALLIS, C. David. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, vol. 403, no 6765, p. 41-45.

SU, Yijing, SHIN, Jaehoon, ZHONG, Chun, *et al.* Neuronal activity modifies the chromatin accessibility landscape in the adult brain. *Nature neuroscience*, 2017, vol. 20, no 3, p. 476-483.

SUBERBIELLE, Elsa, DJUKIC, Biljana, EVANS, Mark, *et al.* DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice. *Nature communications*, 2015, vol. 6, no 1, p. 1-14.

SUBERBIELLE, Elsa, DJUKIC, Biljana, EVANS, Mark, *et al.* DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice. *Nature communications*, 2015, vol. 6, no 1, p. 1-14.

SUBERBIELLE, Elsa, SANCHEZ, Pascal E., KRAVITZ, Alexxai V., *et al.* Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nature neuroscience*, 2013, vol. 16, no 5, p. 613-621.

SÜDHOF, Thomas C. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron*, 2013, vol. 80, no 3, p. 675-690.

- SUGANUMA, Tamaki et WORKMAN, Jerry L. Crosstalk among histone modifications. *Cell*, 2008, vol. 135, no 4, p. 604-607.
- SUI, Li, WANG, Yan, JU, Li-Hua, *et al.* Epigenetic regulation of reelin and brain-derived neurotrophic factor genes in long-term potentiation in rat medial prefrontal cortex. *Neurobiology of learning and memory*, 2012, vol. 97, no 4, p. 425-440.
- SULAKHIYA, Kunjbihari, KESHAVLAL, Gohil Pratik, BEZBARUAH, Babul B., *et al.* Lipopolysaccharide induced anxiety-and depressive-like behaviour in mice are prevented by chronic pre-treatment of esculetin. *Neuroscience letters*, 2016, vol. 611, p. 106-111.
- SUN, Xiaochen et LIN, Yingxi. Npas4: linking neuronal activity to memory. *Trends in neurosciences*, 2016, vol. 39, no 4, p. 264-275.
- SUN, Wenjie, POSCHMANN, Jeremie, DEL ROSARIO, Ricardo Cruz-Herrera, *et al.* Histone acetylome-wide association study of autism spectrum disorder. *Cell*, 2016, vol. 167, no 5, p. 1385-1397. e11.
- SUNYER, Berta, PATIL, Sudarshan, HÖGER, Harald, *et al.* Barnes maze, a useful task to assess spatial reference memory in the mice, *Protocol Exchange*, 2007, available at [<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.390>]
- SUTTON, Michael A., IDE, Jasmine, MASTERS, Sarah E., *et al.* Interaction between amount and pattern of training in the induction of intermediate-and long-term memory for sensitization in *Aplysia*. *Learning & Memory*, 2002, vol. 9, no 1, p. 29-40.
- SWEATT, J. David. The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron*, 2013, vol. 80, no 3, p. 624-632.
- SWIERGIEL, Artur H. et DUNN, Adrian J. Effects of interleukin-1 β and lipopolysaccharide on behavior of mice in the elevated plus-maze and open field tests. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2007, vol. 86, no 4, p. 651 -659.
- SZCZEPANIK, A. M., FISHKIN, R. J., RUSH, D. K., *et al.* Effects of chronic intrahippocampal infusion of lipopolysaccharide in the rat. *Neuroscience*, 1996, vol. 70, no 1, p. 57-65.
- TAKEHARA-NISHIUCHI, Kaori. Neurobiology of systems memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 2021, vol. 54, no 8, p. 6850-6863.
- TAKEMIYA, Takako, FUMIZAWA, Kumiko, YAMAGATA, Kanato, *et al.* Brain interleukin-1 facilitates learning of a water maze spatial memory task in young mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2017, vol. 11, p. 202.
- TAKESHIMA, Hideyuki, IKEGAMI, Daigo, WAKABAYASHI, Mika, *et al.* Induction of aberrant trimethylation of histone H3 lysine 27 by inflammation in mouse colonic epithelial cells. *Carcinogenesis*, 2012, vol. 33, no 12, p. 2384-2390.
- TANILA, Heikki. Testing cognitive functions in rodent disease models: Present pitfalls and future perspectives. *Behavioural brain research*, 2018, vol. 352, p. 23-27.
- TARSOUNAS, Madalena et SUNG, Patrick. The antitumorigenic roles of BRCA1–BARD1 in DNA repair and replication. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, vol. 21, no 5, p. 284-299.
- THADATHIL, Nidheesh, DELOTTERIE, David F., XIAO, Jianfeng, *et al.* DNA double-strand break accumulation in Alzheimer's disease: evidence from experimental models and postmortem human brains. *Molecular Neurobiology*, 2021, vol. 58, no 1, p. 118-131.

- THOMAS, Alan J., DAVIS, Sue, MORRIS, Christopher, *et al.* Increase in interleukin-1 β in late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 2005, vol. 162, no 1, p. 175-177.
- TIWARI, Vijay K., BURGER, Lukas, NIKOLETOPOULOU, Vassiliki, *et al.* Target genes of Topoisomerase II β regulate neuronal survival and are defined by their chromatin state. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, vol. 109, no 16, p. E934-E943.
- TIZARD, Ian. Sickness behavior, its mechanisms and significance. *Animal health research reviews*, 2008, vol. 9, no 1, p. 87-99.
- TODA, Tomohisa et GAGE, Fred H. Adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and tissue research*, 2018, vol. 373, no 3, p. 693-709.
- TONG, Liqi, PRIETO, G. Aleph, KRAMÁR, Enikő A., *et al.* Brain-derived neurotrophic factor-dependent synaptic plasticity is suppressed by interleukin-1 β via p38 mitogen-activated protein kinase. *Journal of Neuroscience*, 2012, vol. 32, no 49, p. 17714-17724.
- TONI, Nicolas, TENG, E. Matthew, BUSHONG, Eric A., *et al.* Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nature neuroscience*, 2007, vol. 10, no 6, p. 727-734.
- TORRES, G., LEHESTE, J. R., et RAMOS, R. L. Immunocytochemical localization of DNA double-strand breaks in human and rat brains. *Neuroscience*, 2015, vol. 290, p. 196-203.
- TRÄGER, Ulrike et TABRIZI, Sarah J. Peripheral inflammation in neurodegeneration. *Journal of Molecular Medicine*, 2013, vol. 91, no 6, p. 673-681.
- TROUBAT, Romain, BARONE, Pascal, LEMAN, Samuel, *et al.* Neuroinflammation and depression: A review. *European journal of neuroscience*, 2021, vol. 53, no 1, p. 151-171.
- TÜTÜNCÜOĞLU, Sarenur, KÜTÜKÇÜLER, Necil, KEPE, Lütfü, *et al.* Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatrics International*, 2001, vol. 43, no 3, p. 235-239.
- UENO, Hiroshi, TAKAHASHI, Yu, SUEMITSU, Shunsuke, *et al.* Effects of repetitive gentle handling of male C57BL/6NCrI mice on comparative behavioural test results. *Scientific reports*, 2020, vol. 10, no 1, p. 1-13.
- UJJAINWALA, Ammar L., COURTNEY, Connor D., WOJNOWSKI, Natalia M., *et al.* Differential impacts on multiple forms of spatial and contextual memory in diazepam binding inhibitor knockout mice. *Journal of neuroscience research*, 2019, vol. 97, no 6, p. 683-697.
- ÜNAL, Elçin, ARBEL-EDEN, Ayelet, SATTLER, Ulrike, *et al.* DNA damage response pathway uses histone modification to assemble a double-strand break-specific cohesin domain. *Molecular cell*, 2004, vol. 16, no 6, p. 991-1002.
- UUSKÜLA-REIMAND, Liis, HOU, Huayun, SAMAVARCHI-TEHRANI, Payman, *et al.* Topoisomerase II beta interacts with cohesin and CTCF at topological domain borders. *Genome biology*, 2016, vol. 17, no 1, p. 1-22.
- VAIDYA, Amita, MAO, Zhiyong, TIAN, Xiao, *et al.* Knock-in reporter mice demonstrate that DNA repair by non-homologous end joining declines with age. *PLoS genetics*, 2014, vol. 10, no 7, p. e1004511.
- VALERO, Jorge, BERNARDINO, Liliana, CARDOSO, Filipa Lourenço, *et al.* Impact of neuroinflammation on hippocampal neurogenesis: relevance to aging and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, vol. 60, no s1, p. S161-S168.

- VAN ATTIKUM, Haico et GASSER, Susan M. The histone code at DNA breaks: a guide to repair?. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2005, vol. 6, no 10, p. 757-765.
- VASILE, Flora, DOSSI, Elena, et ROUACH, Nathalie. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Structure and Function*, 2017, vol. 222, no 5.
- VEZZANI, Annamaria et VIVIANI, Barbara. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 2015, vol. 96, p. 70-82.
- VIJG, Jan et SUH, Yousin. Genome instability and aging. *Annual review of physiology*, 2013, vol. 75, p. 645-668.
- VILENCHIK, Michael M. et KNUDSON, Alfred G. Endogenous DNA double-strand breaks: production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, vol. 100, no 22, p. 12871-12876.
- VIVIANI, Bartesaghi, BARTESAGHI, S., GARDONI, F., et al. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *Journal of Neuroscience*, 2003, vol. 23, no 25, p. 8692-8700.
- VOGEL-CIERNIA, Annie et WOOD, Marcelo A. Examining object location and object recognition memory in mice. *Current protocols in neuroscience*, 2014, vol. 69, no 1, p. 8.31. 1-8.31. 17.
- WALKER, J. M., FOWLER, S. W., MILLER, D. K., et al. Spatial learning and memory impairment and increased locomotion in a transgenic amyloid precursor protein mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research*, 2011, vol. 222, no 1, p. 169-175.
- WALSH, Matthew C., KIM, Gregory K., MAURIZIO, Paul L., et al. TRAF6 autoubiquitination-independent activation of the NF κ B and MAPK pathways in response to IL-1 and RANKL. *PloS one*, 2008, vol. 3, no 12, p. e4064.
- WALTEREIT, Robert et WELLER, Michael. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity. *Molecular neurobiology*, 2003, vol. 27, no 1, p. 99-106.
- WANG, Wen-Yuan, PAN, Ling, SU, Susan C., et al. Interaction of FUS and HDAC1 regulates DNA damage response and repair in neurons. *Nature neuroscience*, 2013, vol. 16, no 10, p. 1383-1391.
- WANG, Xinjun, ZHANG, Chunzhao, SZÁBO, Gábor, et al. Distribution of CaMKII α expression in the brain in vivo, studied by CaMKII α -GFP mice. *Brain research*, 2013, vol. 1518, p. 9-25.
- WEBER, Axel, WASILIEW, Peter, et KRACHT, Michael. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Science signaling*, 2010, vol. 3, no 105, p. cm1-cm1.
- WEI, Jian-Wei, HUANG, Kai, YANG, Chao, et al. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics. *Oncology reports*, 2017, vol. 37, no 1, p. 3-9.
- WELCH, Gwyneth et TSAI, Li-Huei. Mechanisms of DNA damage-mediated neurotoxicity in neurodegenerative disease. *EMBO reports*, 2022, p. e54217.
- WEST, Anne E. et GREENBERG, Michael E. Neuronal activity-regulated gene transcription in synapse development and cognitive function. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2011, vol. 3, no 6, p. a005744.
- WEST, Anne E., GRIFFITH, Eric C., et GREENBERG, Michael E. Regulation of transcription factors by neuronal activity. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, vol. 3, no 12, p. 921-931.

WEYEMI, Urbain, PAUL, Bindu D., SNOWMAN, Adele M., *et al.* Histone H2AX deficiency causes neurobehavioral deficits and impaired redox homeostasis. *Nature communications*, 2018, vol. 9, no 1, p. 1-10.

WHITMIRE, Clarissa J. et STANLEY, Garrett B. Rapid sensory adaptation redux: a circuit perspective. *Neuron*, 2016, vol. 92, no 2, p. 298-315.

WICKENS, Robin A., VER DONCK, Luc, MACKENZIE, Amanda B., *et al.* Repeated daily administration of increasing doses of lipopolysaccharide provides a model of sustained inflammation-induced depressive-like behaviour in mice that is independent of the NLRP3 inflammasome. *Behavioural Brain Research*, 2018, vol. 352, p. 99-108.

WIJNVOORD, Nina, ALBUQUERQUE, Boris, HÄUSSLER, Annett, *et al.* Inter-strain differences of serotonergic inhibitory pain control in inbred mice. *Molecular pain*, 2010, vol. 6, no 1, p. 1-11.

WILMOT, Beth, FRY, Rebecca, SMEESTER, Lisa, *et al.* Methylomic analysis of salivary DNA in childhood ADHD identifies altered DNA methylation in VIPR 2. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2016, vol. 57, no 2, p. 152-160.

WIMMER, Mathieu E., HERNANDEZ, Pepe J., BLACKWELL, Jennifer, *et al.* Aging impairs hippocampus-dependent long-term memory for object location in mice. *Neurobiology of aging*, 2012, vol. 33, no 9, p. 2220-2224.

WINNER, Beate, KOHL, Zacharias, et GAGE, Fred H. Neurodegenerative disease and adult neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 2011, vol. 33, no 6, p. 1139-1151.

WITCHER, Kristina G., EIFERMAN, Daniel S., et GODBOUT, Jonathan P. Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury. *Trends in neurosciences*, 2015, vol. 38, no 10, p. 609-620.

WITTER, Menno P., WOUTERLOOD, Floris G., NABER, Pieterke A., *et al.* Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, vol. 911, no 1, p. 1-24.

WOLF, Andrea, BAUER, Björn, ABNER, Erin L., *et al.* A comprehensive behavioral test battery to assess learning and memory in 129S6/Tg2576 mice. *PloS one*, 2016, vol. 11, no 1, p. e0147733.

WOLF, Susanne A., BODDEKE, H. W. G. M., et KETTENMANN, Helmut. Microglia in physiology and disease. *Annual review of physiology*, 2017, vol. 79, p. 619-643.

WU, Jiaxue, HUEN, Michael SY, LU, Lin-Yu, *et al.* Histone ubiquitination associates with BRCA1-dependent DNA damage response. *Molecular and cellular biology*, 2009, vol. 29, no 3, p. 849-860.

WU, Limin, KALISH, Brian T., FINANDER, Benjamin, *et al.* Repetitive mild closed head injury in adolescent mice is associated with impaired proteostasis, neuroinflammation, and tauopathy. *Journal of Neuroscience*, 2022, vol. 42, no 12, p. 2418-2432.

WU, Melody V. et HEN, René. Functional dissociation of adult-born neurons along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Hippocampus*, 2014, vol. 24, no 7, p. 751-761.

WU, Michael D., HEIN, Amy M., MORAVAN, Michael J., *et al.* Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1 β and not rescued by voluntary running. *Brain, behavior, and immunity*, 2012, vol. 26, no 2, p. 292-300.

WÜRBEL, Hanno. Behavioral phenotyping enhanced—beyond (environmental) standardization. *Genes, Brain and Behavior*, 2002, vol. 1, no 1, p. 3-8.

WYMAN, Claire et KANAAR, Roland. DNA double-strand break repair: all's well that ends well. *Annu. Rev. Genet.*, 2006, vol. 40, p. 363-383.

XU, Jian, KURUP, Pradeep, ZHANG, Yongfang, *et al.* Extrasynaptic NMDA receptors couple preferentially to excitotoxicity via calpain-mediated cleavage of STEP. *Journal of Neuroscience*, 2009, vol. 29, no 29, p. 9330-9343.

XU, Pengfei, LIU, Qian, XIE, Yi, *et al.* Breast cancer susceptibility protein 1 (BRCA1) rescues neurons from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2-mediated antioxidant pathway. *Redox Biology*, 2018, vol. 18, p. 158-172.

XU, Ye, SUN, Yingli, JIANG, Xiaofeng, *et al.* The p400 ATPase regulates nucleosome stability and chromatin ubiquitination during DNA repair. *Journal of Cell Biology*, 2010, vol. 191, no 1, p. 31-43.

YAMADA, Jun et JINNO, Shozo. Potential link between antidepressant-like effects of ketamine and promotion of adult neurogenesis in the ventral hippocampus of mice. *Neuropharmacology*, 2019, vol. 158, p. 107710.

YAMAMOTO, Toshiharu, YAMASHITA, Anzu, YAMADA, Kentaro, *et al.* Immunohistochemical localization of chemokine CXCL14 in rat hypothalamic neurons. *Neuroscience letters*, 2011, vol. 487, no 3, p. 335-340.

YAN, Xisheng, YADAV, Ruchi, GAO, Mei, *et al.* Interleukin-1 beta enhances endocytosis of glial glutamate transporters in the spinal dorsal horn through activating protein kinase C. *Glia*, 2014, vol. 62, no 7, p. 1093-1109.

YAP, Jeremy Kean Yi, PICKARD, Benjamin Simon, CHAN, Elaine Wan Ling, *et al.* The role of neuronal NLRP1 inflammasome in Alzheimer's disease: bringing neurons into the neuroinflammation game. *Molecular neurobiology*, 2019, vol. 56, no 11, p. 7741-7753.

YASHIRO, Koji et PHILPOT, Benjamin D. Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. *Neuropharmacology*, 2008, vol. 55, no 7, p. 1081-1094.

YIN, Ping, LI, Zhen, WANG, Ying-Yan, *et al.* Neonatal immune challenge exacerbates seizure-induced hippocampus-dependent memory impairment in adult rats. *Epilepsy & Behavior*, 2013, vol. 27, no 1, p. 9-17.

YIRMIYA, Raz, AVITSUR, Ronit, DONCHIN, Opher, *et al.* Interleukin-1 inhibits sexual behavior in female but not in male rats. *Brain, behavior, and immunity*, 1995, vol. 9, no 3, p. 220-233.

YOSSIOFF, Maya, KISLIOUK, Tatiana, et MEIRI, Noam. Dynamic changes in DNA methylation during thermal control establishment affect CREB binding to the brain-derived neurotrophic factor promoter. *European Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no 11, p. 2267-2277.

YU, Hao, HARRISON, Fiona Edith, et XIA, Fen. Altered DNA repair; an early pathogenic pathway in Alzheimer's disease and obesity. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no 1, p. 1-6.

ZEFFERINO, Roberto, DI GIOIA, Sante, et CONESE, Massimo. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and Behavior*, 2021, vol. 11, no 2, p. e01960.

ZHANG, Mengtian, ZHAO, Jinyue, LV, Yuqing, *et al.* Histone variants and histone modifications in neurogenesis. *Trends in Cell Biology*, 2020, vol. 30, no 11, p. 869-880.

ZHAO, Chunmei, DENG, Wei, et GAGE, Fred H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008, vol. 132, no 4, p. 645-660.

ZHAO, Jiayi, BI, Wei, XIAO, Shu, *et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific reports*, 2019, vol. 9, no 1, p. 1-12.

ZHENG, Bin, LAI, Renchun, LI, Jun, *et al.* Critical role of P2X7 receptors in the neuroinflammation and cognitive dysfunction after surgery. *Brain, behavior, and immunity*, 2017, vol. 61, p. 365-374.

ZHOU, Bin, ZUO, Yun-Xia, *et al.* Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2019, vol. 25, no 6, p. 665-673.

ZHU, Chong-Bin, BLAKELY, Randy D., *et al.* HEWLETT, William A. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 2006, vol. 31, no 10, p. 2121-2131.

ZOVKIC, Iva B., GUZMAN-KARLSSON, Mikael C., *et al.* SWEATT, J. David. Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learning & memory*, 2013, vol. 20, no 2, p. 61-74.

ZUCKER, Robert S., REGEHR, Wade G., *et al.* Short-term synaptic plasticity. *Annual review of physiology*, 2002, vol. 64, no 1, p. 355-405.