

## NOS TROIS FAITS MARQUANTS SUR LES RECEPTEURS 5-HT<sub>4</sub> DE LA SEROTONINE

TITRE	1. <b>PUBLICATION 01.</b> Attenuated response to stress- and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT <sub>4</sub> receptor knockout mice.
RÉFÉRENCE	2004. Journal of Neuroscience, 24: 412-419.
RÉSUMÉ	Pour étudier les fonctions des récepteurs 5-HT <sub>4</sub> , nous avons réalisé une invalidation du gène correspondant. Les souris knock-out pour le récepteur 5-HT <sub>4</sub> présentaient des comportements alimentaires et moteurs normaux dans les conditions de base, mais des comportements alimentaires et locomoteurs anormaux en réponse au stress et à la nouveauté. Plus précisément, l'hypophagie induite par le stress et l'activité exploratoire induite par la nouveauté étaient atténuées chez les souris knock-out. En outre, les réponses convulsives induites par le pentylène-tétrazol étaient renforcées chez les souris knock-out, ce qui suggère une augmentation de l'excitabilité du réseau neuronal. Ces résultats fournissent le premier exemple d'un déficit génétique qui perturbe la capacité du stress à réduire l'alimentation et le poids corporel et suggèrent que les récepteurs 5-HT <sub>4</sub> peuvent être impliqués dans l'anorexie induite par le stress et la susceptibilité aux crises d'épilepsie.
TITRE	2. <b>PUBLICATION 02.</b> Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT <sub>4</sub> receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens.
RÉFÉRENCE	2007. PNAS, 104, 41: 16335-13640. Adapted in Nature Review Neurosciences, Vol. 8.
RÉSUMÉ	L'anorexie mentale est un problème de santé mentale de plus en plus préoccupant, car elle entraîne souvent la mort. Les déficits neuronaux potentiels qui peuvent sous-tendre les inhibitions anormales de la prise alimentaire restent cependant largement inexplorés. Nous avons émis l'hypothèse que l'anorexie impliquerait des événements altérés de signalisation dans le noyau accumbens (NAc), une structure cérébrale impliquée dans la récompense. Nous montrons ici que la stimulation directe des récepteurs 4 de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT : R5-HT <sub>4</sub> ) dans le NAc réduit la pulsion physiologique à manger et augmente les niveaux d'ARNm CART (transcrit régulé par la cocaïne et l'amphétamine) chez des souris nourries et privées d'aliments. Elle montre en outre que l'injection d'un antagoniste du R5-HT <sub>4</sub> ou d'un siRNA knockdown du R5-HT <sub>4</sub> dans le NAc induit une hyperphagie uniquement chez les souris nourries. Cette hyperphagie n'est pas associée à des changements dans l'expression de l'ARNm CART dans le NAc chez les souris nourries et privées de nourriture. Les résultats indiquent que le R5-HT <sub>4</sub> contrôle l'expression de l'ARNm du CART dans le NAc par l'intermédiaire d'une voie de signalisation AMPc/PKA. Étant donné que CART peut interférer avec les récompenses liées à la nourriture et à la drogue, nous avons testé si les propriétés coupe-faim de la 3,4-N-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, ecstasy) impliquaient le R5-HT <sub>4</sub> . En utilisant des souris knock-out pour le R5-HT <sub>4</sub> , nous avons démontré que le R5-HT <sub>4</sub> est nécessaire pour l'effet anorexigène de la MDMA, ainsi que pour l'augmentation de l'expression de l'ARNm CART dans le NAc induite par la MDMA. L'injection directe du peptide CART ou de l'ARNi CART dans le NAc réduit ou augmente la consommation de nourriture, respectivement. Enfin, l'injection de siARN CART dans le NAc a permis de réduire l'anorexie induite par le R5-HT <sub>4</sub> et la MDMA. Collectivement, ces résultats démontrent que la régulation à la hausse de CART par le R5-HT <sub>4</sub> dans le NAc déclenche les effets de suppression de l'appétit de l'ecstasy.

TITRE	3. PUBLICATION 03. Adaptive control of 5-HT dorsal raphe by 5-HT <sub>4</sub> in the prefrontal cortex prevents persistent hypophagia following stress.
RÉFÉRENCE	2017. Cell Reports.
RÉSUMÉ	<p>Une réduction transitoire de la prise alimentaire (hypophagie) à la suite d'un stress important pourrait avoir des effets bénéfiques sur la longévité, mais paradoxalement, l'hypophagie peut persister et devenir un comportement similaire à l'anorexie. Les bases neurales de l'hypophagie induite par le stress et le mécanisme par lequel le cerveau empêche la transition d'une hypophagie transitoire à une hypophagie persistante restent indéterminés. Dans cette étude, nous rapportons l'implication d'un réseau régissant le comportement orienté vers un but (décision). Ce réseau est constitué des entrées sérotoninergiques ascendantes du noyau du raphé dorsal (DR) vers le cortex préfrontal médian (mPFC). Plus précisément, la restauration à l'âge adulte de l'expression du récepteur 4 de la sérotonine (R5-HT<sub>4</sub>) dans le mPFC restaure une hypophagie et les changements moléculaires spécifiques liés à la résistance à la dépression dans le DR (augmentation de la libération de 5-HT, réduction des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et des transporteurs 5-HT) chez les souris knock-out 5-HT<sub>4</sub>R stressées. Le knockdown du mPFC-5-HT<sub>4</sub>R chez l'adulte reproduit les phénotypes nuls. Lorsque les 5-HT<sub>4</sub>R de la mPFC sont surexprimés et que les 5-HT<sub>1A</sub>R du DR sont bloqués dans le DR, l'hypophagie consécutive au stress persiste, suggérant une action antidépressive de l'anorexie précoce.</p>