

Titre: Etude des altérations électrophysiologiques et comportementales associées aux troubles neurodéveloppementaux et à l'épilepsie chez le rat et la souris

Title: Investigation of electrophysiological and behavioural changes in rat and mouse models of neurodevelopmental disorders and epilepsy

contact : X. Leinekugel (xavier.leinekugel@inserm.fr) / H. Rouault (herve.Rouault@univ-amu.fr)

Description de la problématique de recherche

Le projet (financé, 2024-2027) consiste à étudier les **aspects neurobiologiques et cognitifs des troubles neurodéveloppementaux**, par une **combinaison d'approches expérimentales (électrophysiologie, comportement) et computationnelles (analyse du signal, intelligence artificielle)**. La thèse sera réalisée à l'INMED dans le groupe de Xavier Leinekugel, en collaboration avec Hervé Rouault, chercheur au Centre de Physique Théorique (CPT, Luminy, Marseille).

Les pathologies neurodéveloppementales sont associées à une altération de la mise en place des circuits neuronaux aux stades précoces du développement, du fait de l'expression anormale de gènes ou de l'exposition à des agents qui affectent la différenciation neuronale. Notre hypothèse principale est que malgré leur diversité, de nombreuses anomalies développementales affectent de façon convergente certains processus clés du développement, faisant des troubles du spectre autistique et de l'épilepsie des comorbidités fréquentes. Ainsi, le retard mental, l'autisme, les syndromes de Rett ou de Down, ou encore l'épilepsie, auraient en commun un défaut de la fonction inhibitrice et de la coordination de l'activité neuronale, responsables de rythmes cérébraux et de comportements anormaux, affectant les fonctions cognitives, motrices et émotionnelles. Des **enregistrements multi-électrodes in vivo (animal anesthésié ou en situation de réalité virtuelle)** sur divers modèles murins de maladies neurodéveloppementales permettront une dissection des propriétés électrophysiologiques et des interactions entre excitation et inhibition dans les circuits corticaux (hippocampe et néocortex) avec une **résolution mono-synaptique**.

Par une **approche computationnelle et neuro-éthologique du comportement**, s'appuyant sur un nouveau dispositif expérimental de phénotypage comportemental et des algorithmes de machine learning, nous procéderons à une redéfinition riche et sophistiquée des **troubles comportementaux associés aux pathologies neurodéveloppementales et à l'épilepsie**, prenant mieux en compte l'expression des composantes émotionnelles dans le comportement spontané des animaux. Finalement, en combinant l'enregistrement de paramètres comportementaux et physiologiques (EEG, ECG, EMG) sur l'animal en comportement libre, nous pourrons faire le lien entre rythmes cérébraux et différentes facettes du comportement, ainsi que leurs altérations dans les pathologies neurodéveloppementales et l'épilepsie.

Project description

The project is to investigate the **neurobiological and cognitive aspects of neurodevelopmental disorders** using a **combination of experimental (electrophysiology, behaviour) and computational (signal analysis, artificial intelligence) approaches**. The PhD work will be performed at INMED, in the research group of Xavier Leinekugel, in collaboration with Hervé Rouault, researcher at Centre de Physique Théorique (CPT, Luminy, Marseille).

Neurodevelopmental disorders are very diverse but have in common early dysfunction in neural circuit development, due to the abnormal expression of genes or exposure to toxic chemical agents. Our main hypothesis is that beyond their diversity, many developmental disorders affect a few common key development processes, resulting in converging pathologies such as autism and epilepsy. Actually, intellectual disability, autism spectrum disorders, Rett or Down syndroms have all been suggested to involve defective inhibitory function and neural coordination (brain rhythms), resulting in abnormal brain activity patterns (including epilepsy as a frequent comorbidity) and behavior (including cognitive, motor and emotional disorders). Using sophisticated electrophysiological approaches based on **multi-site silicon probe recordings**, unitary fIPSP and spike sorting in the **anesthetized and head-fixed preparations** that we routinely use, we will investigate the functional status of inhibition and expression of brain rhythms in the hippocampus and neocortex from several rat and mouse models of neurodevelopmental disorders. Using a **computational neuro-ethological approach** based on piezo

sensors and machine learning algorithms, we will redefine with unprecedented accuracy the **early and adult behavioural phenotypes expressed in these pathologies**, including emotional components that are often overlooked. Combining such behavioural and physiological (EEG, ECG, EMG) recordings in the freely moving animal, we expect to decipher the relationships between brain rhythms and various facets of behaviour, as well as their alterations in neurodevelopmental disorders and epilepsy.

Contexte

De nombreuses observations convergent vers l'hypothèse que diverses pathologies neurodéveloppementales (autisme, X-Fragile, trisomie...) et l'épilepsie résulteraient principalement d'un déséquilibre entre excitation et inhibition dans les circuits neuronaux. Ce déséquilibre implique potentiellement les propriétés intrinsèques des neurones excitateurs et inhibiteurs, leur connectivité anatomique, et les propriétés de leurs interactions synaptiques.

Par ailleurs, ces dysfonctionnements neuronaux sont à l'origine de troubles du comportement, qui restent largement à caractériser de façon fine, du point de vue moteur, cognitif ou émotionnel. Des progrès technologiques récents dans les systèmes d'enregistrement et d'analyse des données offrent des perspectives de phénotypage comportemental totalement nouvelles.

Méthode

- enregistrements multi-électrodes in vivo (préparations anesthésiée, comportement libre et réalité virtuelle) permettant une dissection des propriétés électrophysiologiques et des interactions entre excitation et inhibition dans les circuits corticaux avec une résolution mono-synaptique (enregistrement par silicon probes et identification de la décharge de multiples cellules individuelles par clustering) pour quantifier les propriétés de décharge de neurones individuels et leurs interactions synaptiques directes
- caractérisation comportementale par l'utilisation conjointe de la vidéo et d'une plateforme non invasive (open field) posée sur des capteurs extrêmement sensibles permettant de détecter les moindres mouvements de l'animal (jusqu'à chaque battement de coeur d'une souris !), et donc la signature d'un certain nombre de comportements d'intérêt (tremblements, stéréotypies, etc...), inaccessibles aux systèmes existants
- analyse computationnelle des résultats électrophysiologiques et comportementaux (analyse du signal, analyse d'images, algorithmes de classification et d'apprentissage profond)

Profil et compétences recherchées

- intérêt pour le comportement et les réseaux neuronaux
- expérience préalable en électrophysiologie ou comportement ou analyse des données (matlab / python / machine learning)

Profile and skills required

- interest for the study of behaviour and neuronal networks
- experience in electrophysiology or behaviour or data analysis (matlab / python / machine learning)

References

1. Carreño-Muñoz, M. I., M. C. Medrano, A. Ferreira Gomes Da Silva, C. Gestreau, C. Menuet, T. Leinekugel, M. Bompard, F. Martins, E. Subashi, F. Aby, A. Frick, M. Landry, M. Grana and X. Leinekugel (2022). 'Detecting fine and elaborate movements with piezo sensors provides non-invasive access to overlooked behavioral components.' *Neuropsychopharmacology* 47(4): 933-943.
2. Dubanet, O., A. Ferreira Gomes Da Silva, A. Frick, H. Hirase, A. Beyeler and X. Leinekugel (2021). 'Probing the polarity of spontaneous perisomatic GABAergic synaptic transmission in the mouse CA3 circuit in vivo.' *Cell Reports* 36(2).
3. Carreno-Munoz, M. I., F. Martins, M. C. Medrano, E. Aloisi, S. Pietropaolo, C. Dechaud, E. Subashi, G. Bony, M. Ginger, A. Moujahid, A. Frick and X. Leinekugel (2018). 'Potential Involvement of Impaired BKCa Channel Function in Sensory Defensiveness and Some Behavioral Disturbances Induced by Unfamiliar Environment in a Mouse Model of Fragile X Syndrome.' *Neuropsychopharmacology* 43(3): 492-502.
- 4: Molter C, O'Neill J, Yamaguchi Y, Hirase H, Leinekugel X. Rhythmic modulation of θ oscillations supports encoding of spatial and behavioral information in the rat hippocampus. *Neuron*. 2012 Sep 6;75(5):889-903
- 5: Pignatelli M, Lebreton F, Cho YH, Leinekugel X. 'Ectopic' theta oscillations and interictal activity during slow-wave state in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2012 Dec;48(3):409-17