

L'importance de l'horloge circadienne du cortex préfrontal dans la neurobiologie et le traitement de la dépression

David H Sarrazin, Wilf Gardner, Tsvetan Serchov

Institut des neurosciences cellulaires et intégratives,
CNRS - UPR 3212, université de Strasbourg, Strasbourg, France.
serchov@inci-cnrs.unistra.fr



Dépression et traitements antidépresseurs

Le trouble dépressif majeur est une maladie mentale fréquente, qui entraîne une grande souffrance individuelle et un risque accru de suicide. C'est une des principales causes d'invalidité dans le monde, avec des répercussions socio-économiques considérables. Les traitements antidépresseurs classiques, tels que les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, n'agissent qu'après plusieurs semaines et ont de nombreux effets indésirables. De plus, ils présentent souvent de faibles taux de réponse favorable. Quant aux traitements antidépresseurs à action rapide, pourtant prometteurs, comme la privation aiguë de sommeil ou la kétamine à faible dose, ils présentent également des inconvénients (respectivement, une courte durée d'action et des effets psychotomimétiques¹). Par ailleurs, leur mécanisme d'action sur l'humeur reste incompris. Ces dernières années, des chronothérapies modulant l'horloge biologique et le cycle veille-sommeil ont été développées comme traitement alternatif de la dépression. Cependant, malgré de nombreuses hypothèses, la physiopathologie de la dépression demeure nébuleuse [1, 2].

Dépression et horloge circadienne

La dépression est associée à une perturbation des rythmes circadiens, des cycles biologiques d'environ 24 heures qui influent sur un grand nombre de processus biochimiques, physiologiques et comportementaux [3]. Cependant, on ignore si la perturbation de l'horloge circadienne est une cause ou une conséquence de la dépression. Quasi toutes nos cellules possèdent une horloge moléculaire circadienne, contrôlée par une activité transcriptionnelle oscillante d'un ensemble de « gènes horloge », dont les produits contribuent à des boucles de rétroaction positives et négatives. Les régulateurs positifs de l'horloge, BMAL1 (*brain and muscle ARNT-like 1*) et CLOCK, induisent la transcription des gènes suppresseurs *Period* (*Per1*, *Per2*) et *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*), dont les produits inhibent ensuite la transactivation de BMAL1 et CLOCK (Figure 1A). Il existe une seconde boucle auxiliaire, qui implique des éléments activateurs de l'horloge, les récepteurs orphelins liés à l'acide rétinoïque (ROR α , β , γ), ainsi que des éléments répresseurs, les récepteurs nucléaires REV-ERB (α , β) (Figure 1B). L'horloge moléculaire circadienne contrôle l'expression de multiples gènes impliqués dans l'homéostasie, le métabolisme cellulaire, le comportement, ou encore la production des hormones [3]. Le « chef d'orchestre », qui synchronise tous les oscillateurs périphériques, est situé dans les noyaux suprachiasmatiques

de l'hypothalamus ventral [3]. Ces noyaux sont indirectement liés à la régulation de l'humeur, et la perturbation de l'horloge dans d'autres régions cérébrales plus étroitement impliquées pourrait jouer un rôle dans le développement de la dépression [4].

Le stress et la kétamine modulent l'horloge moléculaire circadienne dans le cortex préfrontal médian chez la souris

Le stress chronique est un facteur de risque pour divers troubles de l'humeur, y compris le trouble dépressif majeur. Pour mimer, chez la souris, le stress quotidien humain, nous avons utilisé le stress induit par la nage répétée : un tel protocole expérimental induit un comportement de désespoir et d'anhédonie, modélisant ainsi les symptômes centraux de la dépression clinique [5]. Nous avons montré que ce stress augmente l'expression des gènes de la boucle négative de l'horloge (*Per2* et *Cry2*) dans le cortex préfrontal médian de la souris [6], une zone cérébrale impliquée dans la régulation de l'humeur [4]. De plus, la réduction expérimentale *in vivo* de l'expression de *Per2* dans cette région du cerveau en utilisant des petits ARN interférents (*small interfering RNA*, siRNA) a entraîné un effet antidépresseur prononcé [6] (Figure 2A, B). Nous avons également découvert que la kétamine normalise la perturbation de l'horloge en diminuant l'expression de la boucle négative circadienne [6] (Figure 2A).

¹ Qui simulent et provoquent des manifestations psychotomimétiques.

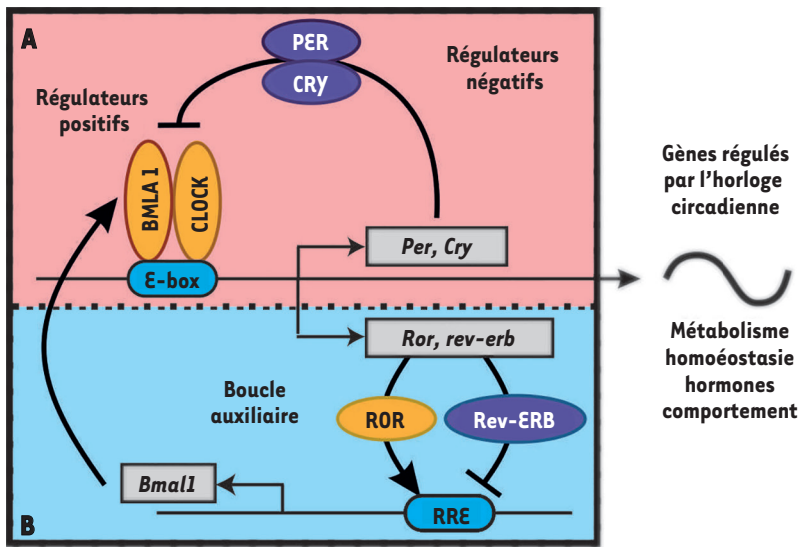


Figure 1. L'horloge moléculaire circadienne. L'horloge moléculaire circadienne est contrôlée par l'oscillation d'un ensemble de « gènes de l'horloge » formant des boucles de rétroaction positive ou négative sur la transcription/traduction. **A.** Les régulateurs positifs de l'horloge, BMAL1 et CLOCK, induisent la transcription des gènes régulateurs négatifs, *Period (Per)* et *Cryptochrome (Cry)*, dont les produits inhibent ensuite la transactivation de BMAL1/CLOCK. **B.** Une boucle auxiliaire implique des récepteurs orphelins liés à l'acide rétinoïque (ROR) et des récepteurs nucléaires REV-ERB, qui respectivement augmentent et inhibent l'expression de *Bmal1*. RRE : *REV response element*. **C.** Les oscillations des gènes de l'horloge modulent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la plasticité homéostatique, le métabolisme cellulaire, le comportement, ou encore la production d'hormones.

L'horloge du cortex préfrontal médian est importante pour le développement d'un phénotype dépressif et l'action des antidépresseurs chez la souris

Pour élucider le rôle de l'horloge circadienne dans les comportements de type dépressif, nous avons spécifiquement invalidé *Bmal1*, un gène essentiel de l'horloge [2], dans les neurones glutamatergiques CaMK2a du cortex préfrontal médian de souris (par le système cre-lox, en utilisant des virus adéno-associés exprimant la recombinase cre sous le contrôle du promoteur de *CaMK2a*) (Figure 2D). Chez ces souris mutantes (*CaMK2a-Bmal1* KO), nous avons constaté une résilience au stress et une résistance à l'effet antidépresseur de la kétamine [6], ce qui témoigne de l'importance d'une horloge moléculaire fonctionnelle dans le cortex préfrontal médian pour le développement d'un phénotype dépressif, ainsi que pour l'effet antidépresseur de la kétamine.

La modulation pharmacologique de l'horloge circadienne influe sur les comportements de type dépressif chez la souris

La boucle auxiliaire de l'horloge circadienne comporte à la fois des facteurs activateurs (ROR) et des facteurs

répresseurs (REV-ERB) de l'expression de *Bmal1*. Ces éléments constituent des cibles thérapeutiques prometteuses [7]. Nous avons découvert que, chez la souris, la potentialisation pharmacologique de ROR par la molécule SR1078 produit des effets similaires à ceux des antidépresseurs, tandis que l'activation de REV-ERB par l'agoniste SR10067 renforce le phénotype de type dépressif [6] (Figure 2C).

La protéine de plasticité synaptique Homer1a établit un lien fonctionnel entre l'horloge circadienne, la signalisation glutamatergique et la régulation de l'humeur

Nous avons précédemment montré que la protéine synaptique Homer1a joue un rôle clé dans les effets antidépresseurs [8]. Nous avons montré que l'expression du gène *Homer1a* est réduite dans le cortex préfrontal médian des souris au phénotype de type dépressif induit par le stress. L'induction de *Homer1a* conditionne l'efficacité de plusieurs traitements, dont la kétamine, suggérant l'existence d'une voie finale commune pour l'action des antidépresseurs [8]. BMAL1 a été impliqué dans la régulation du gène *Homer1a* [2], et nous avons montré que la diminution de l'expression de ce gène induite par le stress, ainsi

que son augmentation par la kétamine, étaient abolies chez les souris *CaMK2a-Bmal1* KO. De plus, chez des souris « dépressives », la réduction expérimentale (en utilisant des siRNA) de l'élément négatif de l'horloge PER2 a levé l'inhibition de l'activation transcriptionnelle de *Homer1a* par BMAL1/CLOCK, et a conséquemment augmenté l'expression de ce gène tout en améliorant l'humeur des souris [6]. En outre, l'activation pharmacologique de ROR a augmenté la synthèse de BMAL1 et donc l'expression de *Homer1a*, tandis que l'administration aux souris de l'agoniste de REV-ERB a réduit l'expression de ce gène, dans le cortex préfrontal médian (Figure 2C, D, E) [6]. La production accrue de Homer1a remodèle les synapses en augmentant le trafic des récepteurs AMPA, ce qui offre une possibilité thérapeutique pour renforcer la plasticité synaptique et améliorer l'humeur [1, 9, 10]. En faveur de cette hypothèse, nous avons constaté une diminution du nombre des récepteurs AMPA synaptiques en présence du modulateur circadien pro-dépresseur SR10067, et une augmentation de ce nombre en présence du modulateur circadien antidépresseur SR1078. L'administration de kétamine ou de SR1078 aux souris « dépressives » a

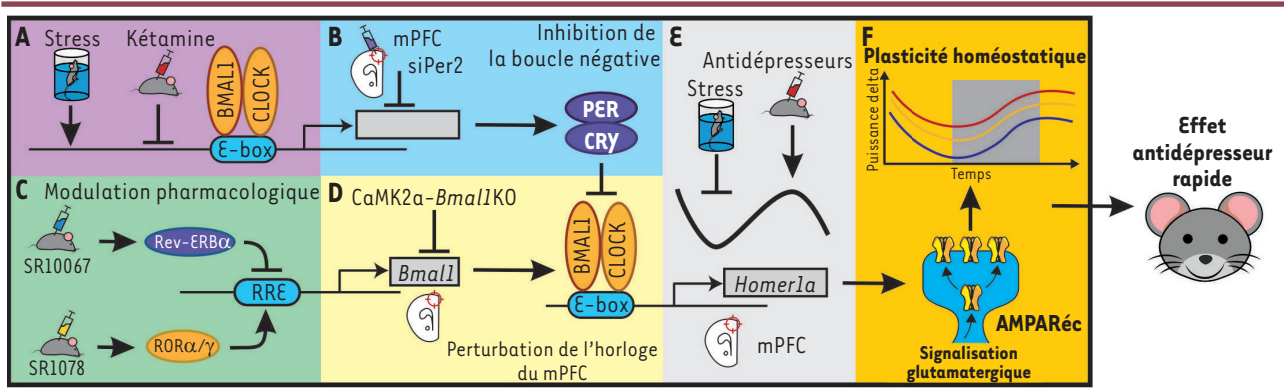


Figure 2. La modulation de l'horloge moléculaire circadienne contrôle l'humeur par des mécanismes de plasticité synaptique. **A.** Le stress induit par le modèle de nage répétée chez la souris augmente l'expression des gènes de la boucle négative de l'horloge moléculaire circadienne, *Per* et *Cry*, tandis que la kétamine réduit leur expression. **B.** La réduction expérimentale de l'expression de *Per2* en utilisant des petits ARN interférents (siRNA) dans le cortex préfrontal médian (mPFC) induit des effets antidépresseurs en levant l'inhibition sur le complexe CLOCK/BMAL1. **C.** Modulation pharmacologique de la boucle auxiliaire de l'horloge : SR10067, un agoniste de REV-ERB, inhibe *Bmal1* et réduit conséquemment l'expression de *Homer1a*, ce qui affecte le trafic des récepteurs AMPA (AMPARec), entraînant des effets pro-dépresseurs. Inversement, l'activation de ROR par SR1078 augmente l'expression de *Bmal1*, donc de *Homer1a*, avec un effet bénéfique sur le trafic des récepteurs AMPA, entraînant des effets antidépresseurs rapides. **D.** L'inactivation sélective de *Bmal1* dans les neurones excitateurs CaMK2a du mPFC bloque les effets du stress et de la kétamine sur l'expression de *Homer1a* et le comportement. **E.** Le stress réduit la production de la protéine de plasticité synaptique *Homer1a* dans le mPFC. L'induction de la synthèse de cette protéine est pourtant nécessaire à l'efficacité de plusieurs antidépresseurs. L'expression de *Homer1a*, directement régulée par BMAL1, constitue un lien fonctionnel entre l'horloge circadienne, la plasticité synaptique et les effets des antidépresseurs. **F.** L'induction de la synthèse de *Homer1a* module l'expression des récepteurs synaptiques AMPA et l'activité d'ondes lentes électroencéphalographiques caractéristiques du sommeil profond (ondes delta), impliquées dans les effets antidépresseurs rapides.

également induit une forte élévation de l'activité électroencéphalographique à ondes lentes (ondes delta) dans le cortex préfrontal médian durant le sommeil (Figure 2F) [6]. Ce sommeil profond à ondes lentes est considéré comme un marqueur de la plasticité homéostatique associée à la régulation de la force synaptique : l'amplitude accrue des ondes lentes, reflet d'une plus grande force synaptique et de synapses plus nombreuses [10], traduit l'amélioration des processus de plasticité synaptique (e.g., augmentation de la synthèse de protéines synaptiques) chez ces souris. De même, il a été rapporté que la kétamine renforce la plasticité des synapses glutamatergiques via les récepteurs AMPA, et induit des ondes lentes électroencéphalographiques associées à un effet antidépresseur [1, 2, 6, 9, 10].

Perspectives

Pour pouvoir répondre au besoin urgent de développer de nouveaux traitements

antidépresseurs efficaces à action rapide, il est nécessaire d'approfondir notre compréhension neurobiologique de la dépression et des mécanismes d'action des antidépresseurs actuels. Notre travail de recherche a permis de mettre en évidence la potentialisation des boucles régulatrices négatives de l'horloge circadienne comme un marqueur clé du dysfonctionnement de cette horloge associé au stress répété chez la souris. Diminuer l'expression de l'un de ces éléments régulateurs négatifs de l'horloge, tel que *Per2*, ou contrebalancer le déséquilibre par l'augmentation de l'activité d'un régulateur positif, tel que *RORα/γ* (par l'agent modulateur SR1078), produit un effet similaire à celui des antidépresseurs. De nombreuses molécules actives sur l'horloge circadienne ont été identifiées, ciblant directement et spécifiquement les protéines CRY, REV-ERB ou ROR, ou indirectement BMAL1 et PER2. Ces modulateurs de l'horloge pourraient ainsi alimenter une nouvelle stratégie thérapeutique contre les troubles de l'humeur, y

compris le trouble dépressif majeur, mais potentiellement aussi le trouble bipolaire, le trouble affectif saisonnier (dépression saisonnière) et les maladies addictives. En apportant des informations précieuses sur l'importance de l'horloge circadienne dans la régulation de l'humeur, nos résultats expérimentaux chez la souris invitent à explorer la possibilité d'une nouvelle approche pharmacologique ciblant cette horloge chez l'homme : à terme, cela pourrait conduire au développement de nouveaux médicaments, plus efficaces et spécifiques, contre la dépression. Ces connaissances pourraient également être mises à profit pour renforcer les stratégies de prévention d'autres troubles neuropsychiatriques. ♦

Importance of the prefrontal cortex circadian clock in neurobiology and treatment of depression

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. van Calker D, Serchov T, Normann C, *et al.* Recent insights into antidepressant therapy: Distinct pathways and potential common mechanisms in the treatment of depressive syndromes. *Neurosci Biobehav Rev* 2018 ; 88 : 63-72.
2. Sato S, Bunney B, Mendoza-Viveros L *et al.* Rapid-acting antidepressants and the circadian clock. *Neuropsychopharmacology* 2022 ; 47 : 805-16.
3. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002 ; 418 : 935-41.
4. Hare BD, Duman RS. Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: contribution of discrete neuronal populations and target regions. *Mol Psychiatry* 2020 ; 25 : 2742-58.
5. Vestring S, Serchov T, Normann C. Animal models of depression : Chronic Despair Model (CDM). *J Vis Exp* 2021 ; 175 : 10.3791/62579.
6. Sarrazin DH, Gardner W, Marchese C, *et al.* Prefrontal cortex molecular clock modulates development of depression-like phenotype and rapid antidepressant response in mice. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 7257.
7. Chen Z, Yoo SH, Takahashi JS. Development and therapeutic potential of small-molecule modulators of circadian systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018 ; 58 : 231-52.
8. Serchov T, Clement HW, Schwarz MK, *et al.* Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive-like behavior via induction of Homer1a. *Neuron* 2015 ; 87 : 549-62.
9. Holz A, Mülsch F, Schwarz MK, *et al.* Enhanced mGlu5 signaling in excitatory neurons promotes rapid antidepressant effects via AMPA receptor activation. *Neuron* 2019 ; 104 : 338-52.
10. Rantamaki T, Kohtala S. Encoding, consolidation, and renormalization in depression: Synaptic homeostasis, plasticity, and sleep integrate rapid antidepressant effects. *Pharmacol Rev* 2020 ; 72 : 439-65.



Tarifs d'abonnement m/s - 2025

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org**

