Rôle émergent des astrocytes dans le contrôle des circuits neuronaux et des fonctions cérébrales modulés par l'ocytocine

Angel Baudon, Etienne Clauss Creusot, Alexandre Charlet

▶ **To cite this version:**

Angel Baudon, Etienne Clauss Creusot, Alexandre Charlet. Rôle émergent des astrocytes dans le contrôle des circuits neuronaux et des fonctions cérébrales modulés par l'ocytocine. Biologie Aujourd'hui, 2023. hal-04000736

HAL Id: hal-04000736
https://cnrs.hal.science/hal-04000736

Submitted on 22 Feb 2023

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.

Rôle émergent des astrocytes dans le contrôle des circuits neuronaux et des fonctions cérébrales modulés par l'ocytocine.

Angel Baudon[1, #], Etienne Clauss Creusot[1, #], Alexandre Charlet[1,*]

[1]Centre National de la Recherche Scientifique et Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, 8 allée du Général Rouvillois, 67000 Strasbourg, France

[#]Contribution égale.

Reçu le 22 septembre 2022

Auteur correspondant, Alexandre Charlet, acharlet@unistra.fr

Titre court : Astrocytes et ocytocine

Résumé - L’ocytocine est un neuropeptide au centre de l'attention des scientifiques depuis des décennies, en raison de ses effets puissants et pléiotropiques tant sur le plan physiologique que sur l'activité des circuits neuronaux, modulant ainsi nos comportements. Jusqu'à récemment, on pensait que l'action de l’ocytocine était induite exclusivement par l'activation directe de ses récepteurs neuronaux. Cependant, plusieurs études ont démontré l'existence et la pertinence fonctionnelle des récepteurs astrogliaux de l'ocytocine dans diverses régions du cerveau de la souris et du rat. La signalisation et l'activité astrocytaires sont essentielles à de nombreux processus physiologiques importants, notamment le métabolisme, l'élimination des neurotransmetteurs de la fente synaptique et les fonctions cérébrales intégrées. Bien que l'on puisse supposer que l'action de l'ocytocine sur les astrocytes facilite principalement la neuromodulation via la libération de gliotransmetteurs, le rôle précis des récepteurs astrocytaires de l'ocytocine reste difficile à cerner. Dans cette revue, nous discutons des dernières études sur l'interaction entre le système ocytocinergique et les astrocytes, et décrivons les cascades intracellulaires mises en jeu.

Mots-clefs : Ocytocine, astrocytes, amygdale, hypothalamus

Abstract – Emergent role of astrocytes in oxytocin-mediated modulatory control of neuronal circuits and brain functions

The neuropeptide oxytocin has been in the focus of scientists for decades due to its profound and pleiotropic effects on physiology, activity of neuronal circuits and behaviors. Until recently, it was believed that oxytocinergic action exclusively occurs through direct activation of neuronal oxytocin receptors. However, several studies demonstrated the existence and functional relevance of astroglial oxytocin receptors in various brain regions in the mouse and rat brain. Astrocytic signaling and activity are critical for many important physiological processes including metabolism, neurotransmitter clearance from the synaptic cleft and integrated brain functions. While it can be speculated that oxytocinergic action on astrocytes predominantly facilitates neuromodulation *via* the release of gliotransmitters, the precise role of astrocytic oxytocin receptors remains elusive. In this review, we discuss the latest studies on the interaction between the oxytocinergic system and astrocytes, and give details of underlying intracellular cascades.

Keywords: oxytocin, astrocytes, amygdala, hypothalamus

Abréviations

AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ATP : adénosine triphosphate
AVP : arginine-vasopressine
CeL : amygdale centrale latérale
DAAO : D-aminoacide-oxydase
ERK 1/2 : kinases 1/2 régulées par les signaux extracellulaires
GAT : transporteur du GABA (acide γ-aminobutyrique)
GFAP : protéine acide fibrillaire gliale
GLT-1 : transporteur 1 du glutamate
GnRH : hormone de libération des gonadotropines
LTP : potentialisation à long terme
mGluR : récepteur métabotropique du glutamate
MAPK : protéine kinase activée par les signaux mitogènes
NMDAR : récepteur du glutamate liant le N-methyl D-aspartate
OT : ocytocine
OTR : récepteur de l'ocytocine
Oxt : gène codant l'ocytocine
P2X : récepteur canal de l'ATP
PGE2 : prostaglandine E2
PKA : protéine kinase A
PKC : protéine kinase C
PLC : phospholipase C
RCPG : récepteurs couplés aux protéines G
SON : noyau supraoptique
TGOT : [Thr_4Gly_7]-ocytocine

Introduction

L'ocytocine (OT), un neuropeptide hypothalamique, est au centre de l'attention des chercheurs depuis sa première description par Sir Henry H. Dale (Dale, 1906). En raison de ses effets prosociaux et de renforcement de la confiance, la presse populaire a même inventé le terme d'hormone de l'amour. L'OT est impliquée dans une pléthore de fonctions, tout particulièrement le contrôle des interactions sociales et des processus émotionnels (Lee *et al*., 2009), et joue un rôle central dans la formation de couples (Young & Wang, 2004) et l'attachement entre les individus (Insel & Young, 2001). Les données actuelles suggèrent que l'OT est apparue il y a environ 600 millions d'années (Gwee *et al.,* 2009) et a évolué avec son peptide frère, l'arginine-vasopressine (AVP), à partir d'un peptide ancêtre commun, la vasotocine (Gwee *et a*l., 2009 ; Theofanopoulou *et al*., 2021). Sa fonction était alors la régulation de l'osmolarité, l'un des paramètres cruciaux de l'homéostasie. On suppose qu'au fil du temps, le gène de la vasotocine s'est dupliqué et a donné naissance à deux neuropeptides distincts aux propriétés et fonctions physiologiques différentes. Alors que la première lignée évolutive mène à l'AVP, que l'on trouve chez tous les vertébrés et qui est toujours critique pour l'osmorégulation et le contrôle de la pression sanguine, la voie alternative est à l'origine des peptides de type ocytocine dont les structures varient en fonction des espèces : l'isotocine se retrouve chez les poissons, la mésotocine est présente chez les amphibiens et les reptiles, et l'OT est synthétisée chez tous les mammifères (Gimpl & Fahrenholz, 2001 ; Jurek & Neumann, 2018 ; Theofanopoulou *et al*., 2021). Il a récemment été proposé de standardiser la nomenclature de ces deux peptides à travers les espèces en OT pour tous les peptides de type ocytocine et VT pour tous ceux de type AVP (Theofanopoulou *et al*., 2021).

Chez les mammifères, le gène codant l'OT (Oxt) est transcrit dans l'hypothalamus, où son ARNm y est l'un des ARNm spécifiques les plus abondants (Gautvik *et al*., 1996 ; Gimpl & Fahrenholz, 2001). Comme c'est le cas pour de nombreux autres peptides, l'ARNm de l'OT est traduit en un précurseur inactif, qui est ensuite clivé en fragments plus petits, pour finalement donner le peptide actif. Après sa synthèse, l'OT est stockée dans de grandes vésicules à cœur dense (Leng & Ludwig, 2008), libérée *via* une exocytose dépendante du calcium (Leng & Ludwig, 2008 ; Tobin *et al*., 2012 ; Ludwig & Stern, 2015 ; Maicas-Royo *et al*., 2018) et agit sur le récepteur de l'ocytocine (OTR) couplé aux protéines G (Jurek & Neumann, 2018). À ce jour, deux cascades de signalisation intracellulaires distinctes ont été identifiées après l'activation de l'OTR : les voies $G_{\alpha i/o}$- et $G_{\alpha q}$-dépendantes (Jurek & Neumann, 2018).

Différents modes de libération de l'OT dans le système nerveux central ont été décrits, notamment la libération axonale (Knobloch *et al*., 2012; Eliava *et al.*, 2016 ; Grinevich *et al.,* 2016 ; Hasan *et al.,* 2019), la libération somato-dendritique (Ludwig & Leng, 2006) et la libération *en passant* (Ludwig & Leng, 2006 ; Fuxe *et al*., 2012 ; Bakos *et al*., 2018). L'OT est également libérée dans la circulation sanguine par la neurohypophyse. La libération ciblée et locale de l'OT au sein de différentes régions du cerveau qui expriment l'OTR permet au peptide d'agir à la fois comme un neurotransmetteur (Buijs, 1983 ; Landgraf & Neumann,

2004 ; Leng & Ludwig, 2008 ; Stoop, 2012 ; Althammer *et al*., 2021) et comme un neuromodulateur (Stoop, 2012 ; Owen *et al*., 2013; Mitre *et al*, 2018 ; Tirko *et al.,* 2018), affectant ainsi un large éventail de comportements (Grinevich & Neumann, 2020 ; Froemke &Young, 2021). Jusqu'alors, les recherches sur l'OT étaient uniquement axées sur ses effets directs sur les circuits neuronaux. Par conséquent, selon l'hypothèse dominante, les actions de l'OT devaient être exclusivement médiées par les neurones et ce point de vue a prévalu jusqu'à une date récente (Wahis *et al.,* 2021). En réalité, un nombre croissant de preuves suggère que l'OT agit également directement sur des cellules non neuronales (Wang & Hatton, 2009 ; Tasker *et al*., 2012 ; Havranek *et al*., 2017 ; Mairesse *et al*., 2019).

Selon les données quantitatives les plus récentes, les cellules neuronales et gliales existent dans un rapport global 1:1 dans le cerveau humain, mais des variations de ce rapport s'observent d'une région cérébrale à une autre, et des proportions différentes de ces deux populations cellulaires ont été rapportées chez d'autres espèces (von Bartheld *et al.,* 2016). Les cellules gliales sont composées de plusieurs types, dont les astrocytes, les microglies et les oligodendrocytes. Par définition, elles sont non excitables électriquement. Ainsi, pendant longtemps, on a cru qu'elles étaient simplement des cellules passives et qu'elles ne participaient pas activement au traitement de l'information et à la transduction du signal au sein du cerveau. Si, à notre connaissance, il n'existe actuellement aucune preuve suggérant une action de l'OT sur les oligodendrocytes, en revanche il a été démontré qu'elle influence l'activité de la microglie (Inoue *et al*., 2019 ; Panaro *et al*., 2020), la différenciation des progéniteurs neuraux (Palanisamy *et al*., 2018) et la stellation des pituicytes (Rosso *et al*., 2002). De surcroît, il existe de plus en plus de données démontrant une action de l'OT sur les astrocytes (Di Scala-Guénot *et al*., 1994 ; Panatier *et al*., 2006 ; Wahis *et al*., 2021).

Les astrocytes jouent un rôle primordial dans l'homéostasie, l'approvisionnement en nutriments et le métabolisme du cerveau. Ils représentent environ 20 à 40 % de toutes les cellules gliales, selon l'espèce et la région du cerveau (Augusto-Oliveira *et al*., 2020). Au cours des deux dernières décennies, les astrocytes sont devenus des acteurs clés de la neuromodulation et de la neuroinflammation, tant dans le cerveau sain que dans le cerveau malade. La façon dont les astrocytes interviennent dans le fonctionnement des circuits neuronaux est particulièrement intrigante. Les neurones et les astrocytes sont fondamentalement différents dans leur morphologie et leur cinétique d'activité : les neurones sont polarisés fonctionnellement et ont des dendrites et des axones permettant la formation de projections à longue distance, tandis que les astrocytes possèdent une myriade de minuscules filaments leur permettant de s'infiltrer dans leur environnement et de répondre à de nombreux signaux. De plus, les neurones ont une activité électrique de l'ordre de la milliseconde, tandis que la durée des évènements calciques astrocytaires peut aller de quelques minutes à plusieurs heures (Bazargani & Attwell, 2016). Cette différence de dynamique temporelle drastique entre les deux types de cellules pourrait affecter la façon dont les différents neuromodulateurs opèrent au sein de microcircuits. Ainsi, il est impératif de comprendre comment les neurones et les cellules gliales interagissent en réponse aux neuromodulateurs pour déchiffrer complètement leurs rôles respectifs dans le fonctionnement du cerveau. Dans cette revue, nous résumons la littérature actuelle sur

l'action de l'OT sur les astrocytes, et nous proposons de nouveaux modèles qui pourraient expliquer l'implication astrocytaire dans des pathologies associées à des dysfonctionnements du système ocytocinergique.

Effets de l'ocytocine sur les astrocytes

Le récepteur de l'ocytocine est exprimé par les astrocytes

Dans le cerveau, l'OT est principalement synthétisée au sein de trois structures hypothalamiques distinctes : le noyau paraventriculaire, le noyau supraoptique (SON) et les noyaux accessoires. L'une des caractéristiques des neurones OTergiques est la libération somato-dendritiqu. Au milieu des années 80, il a été démontré qu'après une sécrétion/infusion d'une quantité importante d'OT dans l'hypothalamus, des modifications de la morphologie des astrocytes s'y produisent *in vivo* (Salm *et al*., 1985 ; Theodosis et al., 1986a,b). Cette observation a conduit Di Scala-Guénot et Strosser (1992) à réaliser des études de liaison pour déterminer si les astrocytes hypothalamiques en culture expriment l'OTR. L'utilisation de ligands radiomarqués leur a permis de démontrer que l'OTR est distribué au niveau du soma et des prolongements de cellules morphologiquement similaires à celles exprimant la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), suggérant leur identité astrocytaire. De plus, en utilisant les mêmes méthodes, des OTR ont été révélés dans des cellules exprimant la GFAP au sein de cultures primaires d'astrocytes spinaux (Evrard *et al.*, 1997). En utilisant l'hybridation *in situ* ou l'immunomarquage, des études récentes ont détecté l'expression des OTR dans les astrocytes de rongeurs au niveau du SON (Wang & Hatton, 2006), du cortex auditif (Mitre *et al.,* 2016), de l'amygdale centrale (Wahis *et al*., 2021), du striatum ventral (Amato *et al*., 2022), de l'hippocampe (Althammer *et al*., 2022b) et même du cortex frontal humain (McKay *et al*., 2019). En outre, l'OTR peut être co-immunoprécipité avec la GFAP dans des lysats de SON, ce qui indique que le récepteur est lié au cytosquelette astrocytaire (Wang *et al*., 2017). Si chacun de ces résultats souffre d'une limitation technique inhérente à l'approche utilisée, invitant à la prudence dans l'interprétation des données présentées, leur convergence laisse à penser que l'OTR est effectivement exprimé dans les astrocytes de plusieurs structures cérébrales.

Il faut noter ici que, bien que l'expression de l'OTR dans les neurones soit observée chez une myriade d'espèces et dans de nombreuses régions du cerveau (Gould & Zingg, 2003 ; Mitre *et al.,* 2016 ; Newmaster *et al*., 2020 ; Young & Song, 2020), les études réalisées jusqu'à présent n'ont pas quantifié les niveaux d'expression réels de l'OTR dans les neurones. À notre connaissance, aucune étude publiée n'a encore consisté à évaluer et à comparer directement les niveaux d'expression d'OTR neuronaux et astrocytaires ; en cause, l'absence d'une approche quantitative et fiable pour la mesure de l'expression de l'OTR, par immunofluorescence par exemple. Cependant, de récentes données d'hybridation *in situ* de l'ARNm de l'OTR suggèrent que les niveaux d'OTR pourraient être 2 à 3 fois plus faibles dans les astrocytes que dans les neurones au niveau de l'amygdale (Wahis *et al*., 2021 ; Althammer *et al*., 2022a) et de la région dorsale CA2 (Althammer *et al*., 2022b).

Les récepteurs ocytocinergiques astrocytaires sont fonctionnels

La première indication d'une action directe de l'OT sur les cellules gliales remonte au milieu des années 90, lorsque Di Scala-Guénot et ses collègues ont réalisé l'imagerie du calcium intracellulaire sur des astrocytes hypothalamiques en culture. Ils ont observé que l'application d'OT ou de [Thr_4Gly_7]-ocytocine (TGOT, un agoniste sélectif de l'OTR) déclenche des réponses calciques monophasiques dans la majorité des astrocytes enregistrés, mais aussi des oscillations calciques dans ~15% d'entre eux (Di Scala-Guénot *et al.*, 1994). Ces observations sur des astrocytes *in vitro* suggère que ces cellules réagissent directement à l'OT. Cependant, il convient de rappeler que les astrocytes cultivés sont connus pour être très différents de ceux trouvés *in situ*, à la fois en termes de morphologie, d'expression protéique et de signalisation calcique (Shigetomi *et al*., 2010a,b ; Foo *et al*., 2011).

Plus récemment, il a été démontré que la libération d'OT évoquée par optogénétique à partir de terminaisons axonales dans l'amygdale centrale déclenche des évènements calciques dans les astrocytes *ex vivo* (Wahis *et al*., 2021). Cela suggère fortement que la libération endogène d'OT est suffisante pour induire une signalisation calcique dans les astrocytes. Pourtant, cet effet pourrait résulter indirectement de l'activation de l'OTR sur les neurones voisins. En utilisant une approche Cre/*Lox*, nous avons éliminé l'OTR dans les cellules exprimant la GFAP et observé une diminution des réponses calciques induites par l'activation de l'OTR dans les astrocytes. Malgré le problème potentiel concernant une putative fuite de Cre des cellules GFAP positives (Hu *et al*., 2020; Stifter & Greter, 2020), notre observation corrobore l'hypothèse selon laquelle l'activité astrocytaire médiée par l'OTR pourrait dépendre de l'activation de ce récepteur sur les astrocytes (Wahis *et al*., 2021). Cependant, même si ce modèle GFAP-OTR KO met en évidence l'implication de l'OTR dans l'activité astrocytaire, il n'exclut pas la participation potentielle d'un neurotransmetteur co-libéré avec l'OT à partir des terminaisons axonales OTergiques.

Sur la base de ces observations, il semble plausible que des OTR fonctionnels puissent être exprimés dans les astrocytes de plusieurs régions du système nerveux central. Pour bien comprendre comment l'OT agit sur les astrocytes, il est important d'examiner de près la voie intracellulaire déclenchée par la liaison de l'OT à l'OTR astrocytaire.

Signalisation intracellulaire recrutée par le récepteur ocytocinergique astrocytaire

L'OTR est un membre de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G (RCPG), de classe A. Chez les mammifères, l'OTR est codé par un seul gène, cependant, son couplage intracellulaire est complexe. Les boucles intracellulaires et le domaine C-terminal intracellulaire relient le récepteur aux complexes de protéines G hétérotrimériques. Chacun d'entre eux est composé de trois sous-unités : G_α, G_β, G_γ. Lors de la liaison de l'agoniste, des changements conformationnels du récepteur conduisent au remplacement de la guanine diphosphatée liée à la sous-unité G_α par une guanine triphosphatée. La sous-unité G_α se dissocie alors du complexe $G_{\beta\gamma}$ et agit sur diverses enzymes qui produisent des seconds messagers. Comme l'OTR est fonctionnellement

couplé aux protéines $G_{\alpha q}$ et/ou $G_{\alpha i/o}$, son activation peut produire une signalisation calcique à partir des réserves de calcium intracellulaire (Phaneuf *et al*., 1993 ; Gimpl & Fahrenholz, 2001 ; Busnelli & Chini, 2018 ; Jurek & Neumann, 2018). Outre cet effet, l'activation de l'OTR peut contrôler diverses voies intracellulaires, notamment celles dépendantes de l'AMPc, de la phospholipase C (PLC) et de la protéine kinase C (PKC) (Chatterjee *et al*., 2016). De plus, l'application d'OT sur des tranches de SON augmente la phosphorylation des kinases 1/2 régulées par les signaux extracellulaires (ERK1/2), renforçant l'hypothèse selon laquelle l'activation de l'OTR affecte la voie MAPK dans les astrocytes (Wang & Hatton, 2007). Wang et ses collègues (2017) ont en outre montré que l'OT diminue l'expression de la GFAP dans les astrocytes du SON, un effet qui semble médié par les sous-unités $G_{\beta\gamma}$ des protéines G couplées à l'OTR et l'activation séquentielle de ERK1/2 et de la protéine kinase A (PKA) (Wang *et al*., 2017). Il convient de noter que l'activation de ERK1/2 et de la PKA semble avoir des effets antagonistes sur la stabilité de la GFAP, la PKA provoquant d'abord la dégradation des filaments de GFAP et ERK1/2 stabilisant ensuite les filaments nouvellement synthétisés (Wang *et al*., 2017). Récemment, une étude menée sur des cellules provenant d'un astrocytome et semblables à des astrocytes a montré que l'ablation de l'OTR empêchait la phosphorylation de ERK1/2 induite par l'OT et interférait avec la prolifération et les effets antioxydants de l'activation de l'OTR (Alanazi *et al.,* 2020), soutenant ainsi l'idée d'une régulation de la voie MAPK médiée par l'OTR.

Comme mentionné précédemment, l'OTR peut également se coupler aux protéines $G_{\alpha i/o}$ (Phaneuf *et al*., 1993; Strakova *et al*., 1998; Hoare *et al.,* 1999; Busnelli *et al.,* 2012 ; Busnelli & Chini, 2018) mais, à notre connaissance, ceci n'a encore jamais été démontré dans les astrocytes. Il est possible que l'OTR puisse être couplé à différentes protéines G dans un même type cellulaire comme cela a été rapporté pour les neurones (Gravati *et al*., 2010). Ce couplage pourrait également dépendre de la localisation de l'OTR dans différents microdomaines de la membrane plasmique (Rimoldi *et al*., 2003).

Modulation de la morphologie et des fonctions astrocytaires par l'ocytocine

Sachant que des OTR fonctionnels sont exprimés dans les astrocytes, il est possible d'étudier l'effet de leur activation sur les fonctions de ces cellules. Plusieurs études indiquent que la liaison de l'OT aux OTR des astrocytes déclenche des évènements calciques dans ces cellules (Kuo *et al.,* 2009 ; Zatkova *et al*., 2018 ; Wahis *et al*., 2021). Cependant, les cibles en aval et les conséquences finales de la signalisation de l'OTR astrocytaire ne sont pas encore complètement connues. Dans ce chapitre, nous résumons les conséquences de l'activation de l'OTR sur la morphologie des astrocytes et l'activité du réseau neuronal.

Conséquences morphologiques

Les neurones OT libèrent le peptide localement, un phénomène connu sous le nom de libération somato-dendritique (Ludwig & Leng, 2006). Il a été proposé que cette forme de libération facilite un mécanisme de rétroaction locale et permet d'activer les neurones ocytocinergiques lors de situations physiologiques particulières comme la parturition, la

lactation ou d'autres défis homéostatiques (Brown *et al*., 2013, 2020). Dès le milieu des années 80, il a été démontré que ces conditions associées à une forte libération d'OT entraînent une diminution importante de la densité de GFAP dans les SON (Salm *et al*., 1985 ; Wang & Hatton, 2009). En outre, la perfusion d'OT dans les SON entraîne une augmentation des contacts entre les somas neuronaux (Theodosis *et al*., 1986a,b ; Langle *et al.*, 2003). Cela suggère fortement que l'OT peut modifier la morphologie des astrocytes dont les extensions membranaires séparent normalement les corps cellulaires des neurones. Cette hypothèse a été confirmée dans des tranches de SON. En effet, alors que dans les conditions basales, les membranes neuronales ne sont presque pas juxtaposées car les prolongements astrocytaires les séparent, l'application d'OT sur les tranches, en déclenchant la rétraction de ces prolongements, augmente les contacts entre les neurones OTergiques. Cette modification de la cytoarchitecture astrocytaire semble être calcium-dépendante (Langle *et al*., 2003). Bien que les auteurs n'aient pas fourni d'explication à ce phénomène, on peut supposer que l'activation de l'OTR des astrocytes modifie le cytosquelette de ces cellules en affectant la dynamique des microtubules, des filaments intermédiaires et/ou des microfilaments d'actine. De fait, les variations de la concentration calcique intracellulaire dans les astrocytes peuvent influer sur les protéines de remodelage de l'actine, telles que la cofiline. Cela a été démontré dans l'hippocampe où la potentialisation à long terme (LTP) déclenche le retrait des prolongements astrocytaires péridendritiques au niveau des synapses « potentialisées » (Henneberger *et al*., 2020). Il est intéressant de noter qu'une telle réorganisation du cytosquelette d'actine a été observée dans les neurones du SON, et probablement aussi dans les astrocytes voisins en réponse à l'application d'OT (Wang & Hatton, 2007) (**Figure 1**).

Ces changements morphologiques des astrocytes hypothalamiques pourraient potentiellement avoir de nombreuses conséquences drastiques et durables sur l'activité globale du réseau. En premier lieu, comme les astrocytes maintiennent l'homéostasie des ions K^+, connus pour être fortement impliqués dans l'excitabilité neuronale (Verkhratsky & Nedergaard, 2018), une réduction de la couverture astrocytaire pourrait entraîner des modifications importantes du potentiel membranaire des neurones voisins. Deuxièmement, les astrocytes étant des médiateurs importants de la clairance des neurotransmetteurs de la fente synaptique (les transporteurs GLT-1 et GAT sont présents sur les extensions astrocytaires et assurent l'élimination respective du glutamate et du GABA extracellulaires), une réduction de la couverture astrocytaire entraîne inévitablement une augmentation de la concentration extracellulaire des neurotransmetteurs, ce qui se traduit finalement par des modifications de la transmission synaptique. D'ailleurs, les neurotransmetteurs peuvent déborder de la fente synaptique et activer les récepteurs présynaptiques (par exemple, les mGluR) ou extrasynaptiques (par exemple, les NMDAR) afin de promouvoir un effet de régulation par rétroaction ou de moduler l'efficacité et/ou la puissance des synapses voisines (Oliet *et al*., 2008). Troisièmement, en désencombrant l'espace extracellulaire, la rétraction des prolongements astrocytaires pourrait permettre la formation de nouvelles synapses, comme cela a été suggéré pour l'hypothalamus (Hatton *et al*., 1984). Enfin, les astrocytes étant connus pour libérer des molécules neuroactives nommés gliotransmetteurs, la rétraction de leurs prolongements pourrait conduire à une diminution des taux de ces

molécules dans l'espace extracellulaire et donc à leur moindre capacité à moduler la neurotransmission *via* les récepteurs de gliotransmetteurs exprimés par les neurones environnants.

Gliotransmission

Le concept de communication directe entre les astrocytes et les neurones par la libération de gliotransmetteurs a été introduit dès le début des années 90 (Grandes *et al*., 1991), mais il a fallu attendre les travaux de Parpura et ses collègues (1994) pour en apporter la démonstration. En effet, ces auteurs ont été les premiers à rapporter que le glutamate libéré par les astrocytes provoquait une augmentation de l'activité calcique dans les neurones voisins. Plus tard, il a également été démontré que l'ATP agissait sur les récepteurs P2X des neurones après avoir été libéré par les astrocytes (Zhang *et al.,* 2003). Il est important de noter, cependant, que le mécanisme qui sous-tend la gliotransmission est encore quelque peu controversé (Sloan & Barres, 2014 ; Fiacco & McCarthy, 2018), bien que la majorité des chercheurs dans le domaine semble reconnaître son existence (Araque *et al.*, 2014 ; Savtchouk &t Volterra, 2018).

Dans le SON, Panatier et ses collègues ont montré que les astrocytes expriment la sérine racémase, une enzyme qui convertit la L-sérine en D-sérine et que cette D-sérine est le co-agoniste endogène des NMDAR (Panatier *et al*., 2006). En outre, ils ont démontré que les courants NMDA sont fortement altérés dans les tranches de SON traitées par la D-aminoacide-oxydase (DAAO), une enzyme qui dégrade la D-sérine extracellulaire. Comme cette altération est corrigée par l'application de D-sérine exogène, ils en déduisent que les astrocytes synthétisent et libèrent la D-sérine pour induire un signal dépendant du NMDA. Panatier et ses collègues ont également réalisé des enregistrements *ex vivo* de courants NMDA dans des neurones SON de rattes vierges ou en lactation. Ils ont montré que chez les rattes lactantes, les proportions respectives des récepteurs AMPA et NMDA étaient similaires à celles observées dans des tranches d'animaux vierges traités par DAAO et qu'elles pouvaient également être corrigées par l'application de D-sérine. Étant donné que l'activation des NMDAR semble être essentielle pour l'établissement de la LTP, ils ont étudié l'implication de ces récepteurs dans ce phénomène de plasticité synaptique au niveau du SON. Chez les animaux vierges, ils ont observé un établissement normal de la LTP, alors que chez les rattes lactantes, cette plasticité ne se produit que si le milieu d'enregistrement est supplémenté en D-sérine. Il semble donc que l'apport de D-sérine par les astrocytes soit essentiel à la plasticité synaptique dans le SON (Panatier *et al.,* 2006). Toutefois, il convient de noter que l'origine astrocytaire de la D-sérine fait encore l'objet de débats (Papouin *et al*., 2017 ; Ivanov & Mothet, 2019 ; Coyle *et al*., 2020).

Plus récemment, nous avons étudié l'implication des astrocytes de la partie latérale de l'amygdale centrale (CeL) dans la régulation de l'activité neuronale en réponse à l'OT. Dans cette structure, une population d'astrocytes de la CeL semble exprimer l'OTR et son activation déclenche une augmentation de leur activité calcique (Wahis *et al.,* 2021). De plus, ces changements d'activité calcique astrocytaire sont liés à une augmentation de l'activité

électrique des neurones CeL voisins. Cette augmentation est dépendante des NMDAR et sensible à l'enzyme de dégradation de la D-sérine, la DAAO, suggérant que les astrocytes modulent l'activité des neurones de CeL en libérant de la D-sérine (**Figure 1**). Au niveau comportemental, cette modulation du réseau neuronal semble réduire l'anxiété. Cela démontre que les astrocytes de la CeL participent activement à la modulation du réseau neuronal par l'OT (Wahis *et al*., 2021).

Un autre circuit impliquant les astrocytes dans la régulation de l'activité neuronale a été mis en évidence au niveau de l'hypothalamus basal médian par Parent *et al*. (2008). Dans cette structure, l'OTR n'est pas exprimé par les neurones GnRH, mais l'est au contraire par les cellules voisines qui seraient des astrocytes, comme le suggère l'expression d'OTR dans ces cellules mises en culture (Parent *et al.,* 2008). De manière intéressante, l'injection intrapéritonéale d'OT réduit l'intervalle entre les pics de sécrétion de la GnRH, connue pour être impliquée dans la maturation sexuelle. Si les astrocytes sont bien les seules cellules qui expriment l'OTR dans l'hypothalamus basal médian, on peut alors se demander comment l'OT module la libération de GnRH dans le sang (c'est-à-dire l'activité des neurones GnRH). Étant donné que l'OT induit la libération de prostaglandine E2 (PGE2) (Strakova *et al.,* 1998), Parents et ses collègues (2008) ont émis l'hypothèse selon laquelle celle-ci était le médiateur de la communication entre les astrocytes et les neurones GnRH. De fait, ils ont constaté que la PGE2 reproduisait l'effet de l'OT en diminuant l'intervalle entre les pics de sécrétion de GnRH. *In fine*, l'ensemble de ces données suggère que l'OT active directement les astrocytes de l'hypothalamus basal médian pour déclencher la libération de PGE2, celle-ci agissant ensuite sur les neurones GnRH pour moduler la sécrétion neuronale pulsatile de GnRH et, finalement, la maturation sexuelle (Parent *et al.,* 2008). Ainsi, les astrocytes activés par l'OT pourraient communiquer avec les neurones voisins en libérant plusieurs gliotransmetteurs, tels que la D-sérine ou la PGE2.

Conclusions

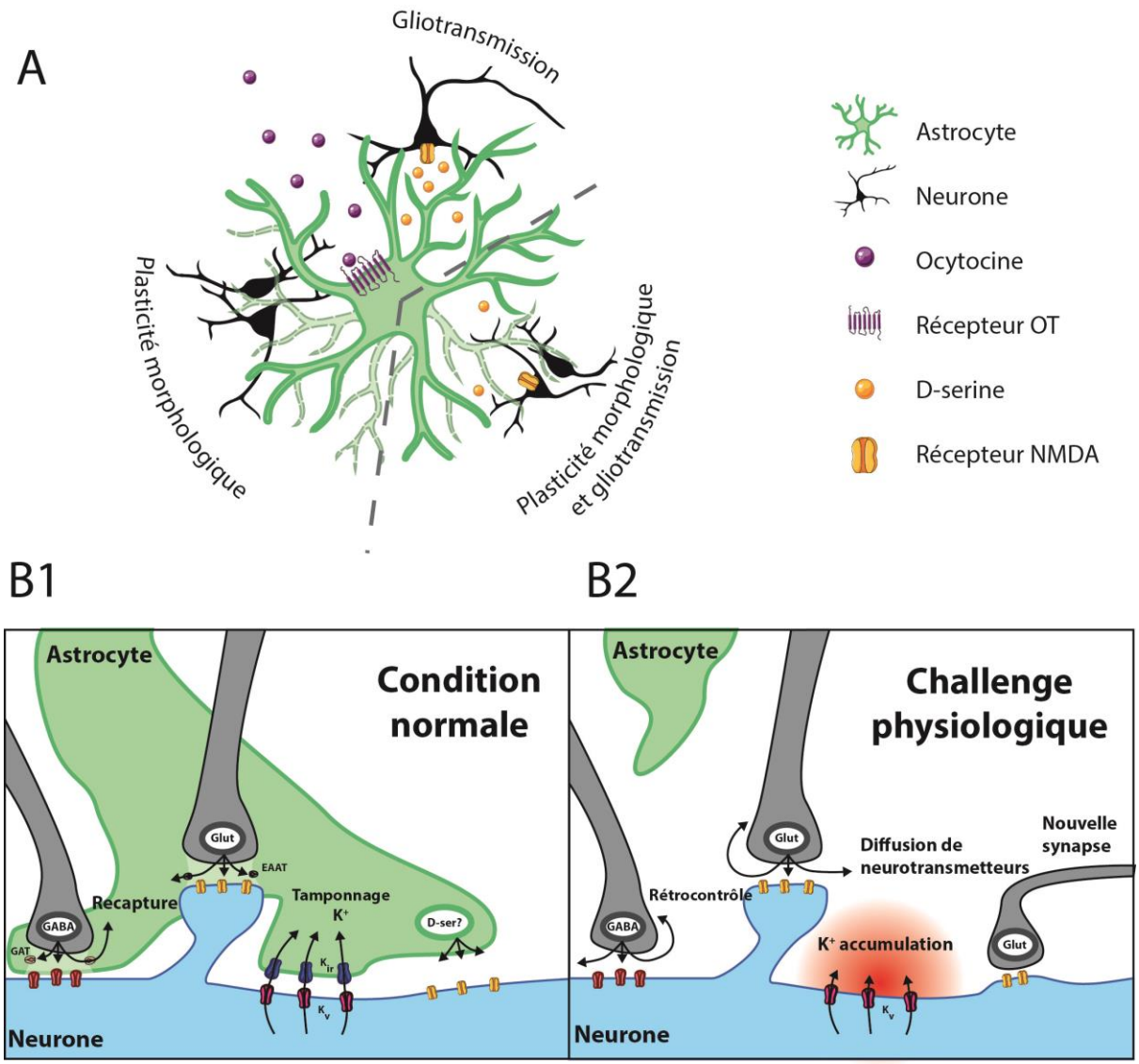
Les recherches menées au cours des deux dernières décennies ont montré que les astrocytes sont bien plus que des cellules passives nécessaires au soutien neuronal. Il est devenu évident que les astrocytes jouent un rôle majeur dans le métabolisme, l'homéostasie, le traitement des informations et les fonctions cognitives. De nombreux neuromodulateurs qui influencent ces fonctions modulent également l'activité calcique astrocytaire, ce qui suggère que les astrocytes pourraient être impliqués dans la régulation de l'activité des circuits neuronaux. Parmi ces neuromodulateurs, il a été démontré que l'OT déclenche des évènements calciques dans les astrocytes, mettant en évidence un mode d'intégration des informations OTergiques dans le système nerveux central. La différence de dynamique temporelle entre les astrocytes et les neurones permet une interaction complexe entre les deux types de cellules et pourrait influencer radicalement la fonction des neuromodulateurs.

Le fait que l'OT induise des changements morphologiques dans les astrocytes hypothalamiques, et affecte ainsi directement la transmission neuronale, donne lieu à une série d'hypothèses intéressantes. L'OT pourrait potentiellement déclencher un ajustement fin

et limité dans le temps de la neurotransmission dans les microcircuits pendant des situations physiologiques particulières. La rétraction des prolongements astrocytaires ne fait pas seulement de la place pour plus de signalisation extracellulaire, mais empêche également l'élimination des neurotransmetteurs et des surcharges ioniques générées par l'activité neuronale. Ainsi, l'amorçage OTergique des astrocytes pourrait potentiellement avoir des effets durables sur l'activité du réseau neuronal. Cela serait en accord avec l'idée que les astrocytes peuvent intégrer, traiter et transmettre des informations dans le cadre d'un réseau astro-neuronal. Des études futures devraient permettre d'évaluer précisément le rôle de l'OTR neuronal dans ces réseaux astrocytes-neurones. Il semble plausible que l'activation des astrocytes par l'OT précède l'activation des neurones médiée par l'OTR et que la signalisation OTergique dans les neurones permette une activité soutenue des réseaux astrocytaires-neuronaux. Enfin, on ne sait toujours pas comment la signalisation OTergique dans les astrocytes affecte divers paradigmes comportementaux en conditions physiologiques ou pathologiques, des dysfonctions du système OTergique ayant été identifiées comme cause sous-jacente des troubles du spectre autistique (Guastella *et al*, 2010 ; Domes *et al*., 2013 ; Gordon *et al*., 2013 ; Anagnostou *et al*., 2014 ; Ford & Young, 2022), du syndrome de Prader-Willi (Swaab *et al*., 1995, 1997 ; Tauber *et al*., 2011, 2017) ou des troubles de stress post-traumatiques (Swaab *et al*., 1995 ; Swaab, 1997 ; Guastella *et al*., 2010 ; Olff *et al*., 2010 ; Meyer-Lindenberg *et al*., 2011; Domes *et al*., 2013 ; Gordon *et al*., 2013 ; Anagnostou *et al*., 2014 ; Frijling *et al.*, 2014; Frijling, 2017 ;Tauber *et al*., 2017 ; Ford & Young, 2022)

Figure

Figure 1. Effets de l'activation du récepteur ocytocinergique astrocytaire. A. *En haut :* L'ocytocine module la gliotransmission. *En bas à gauche :* L'ocytocine induit des changements morphologiques astrocytaires. *En bas à droite :* Nous émettons l'hypothèse selon laquelle les deux mécanismes pourraient se produire en même temps. **B.** Interactions astrocytes-neurones en conditions normales (**B1**) ou pathologiques (rétraction des prolongements astrocytaires, (**B2**) (voir le texte pour plus de détails).



Remerciements

Ce travail a reçu le support du Centre National de la Recherche Scientifique (UPR3212) et de l'Université de Strasbourg (UPR3212), et les financements de l' ANR (JCJC n° 19-CE16-0011-0 à A. Charlet) et de la *Graduate School of Pain* (EURIDOL ANR-17-EURE-0022 à A. Charlet et E. Clauss Creusot).

Références

Alanazi, M.M., Havranek, T., Bakos, J., Cubeddu, L.X., Castejon, A.M. (2020). Cell proliferation and anti-oxidant effects of oxytocin and oxytocin receptors: role of extracellular signal-regulating kinase in astrocyte-like cells. *Endocr Regul,* 54**,** 172-182.

Althammer, F., Eliava, M., Grinevich, V. (2021). Central and peripheral release of oxytocin: Relevance of neuroendocrine and neurotransmitter actions for physiology and behavior. *Handb Clin Neurol,* 180**,** 25-44.

Althammer, F., Krause, E.G., de Kloet, A.D., Smith, J., Grinevich, V., Charlet, A., Stern, J.E. (2022a). Identification and three-dimensional reconstruction of oxytocin receptor expressing astrocytes in the rat and mouse brain. *STAR Protoc,* 3**,** 101160.

Althammer, F., Roy, R.K., Lefevre, A., Najjar, R.S., Schoenig, K., Bartsch, D., Eliava, M., Feresin, R., Hammock, E.A.D., Murphy, A.Z., Charlet, A., Grinevich, V., Stern, J.E. (2022b). Altered PVN-to-CA2 hippocampal oxytocin pathway and reduced number of oxytocin-receptor expressing astrocytes in heart failure rats. *J Neuroendocrinol,34, e13166.*

Amato, S., Averna, M., Guidolin, D., Pedrazzi, M., Pelassa, S., Capraro, M., Passalacqua, M., Bozzo, M., Gatta, E., Anderlini, D., Maura, G., Agnati, L.F., Cervetto, C., Marcoli, M. (2022). Heterodimer of A2A and oxytocin receptors regulating glutamate release in adult striatal astrocytes. *Int J Mol Sci,* 23, 2326.

Anagnostou, E., Soorya, L., Brian, J., Dupuis, A., Mankad, D., Smile, S., Jacob, S. (2014). Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res,* 1580**,** 188-198.

Araque, A., Carmignoto, G., Haydon, P.G., Oliet, S.H., Robitaille, R., Volterra, A. (2014). Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron,* 81**,** 728-739.

Augusto-Oliveira, M., Arrifano, G.P., Takeda, P.Y., Lopes-Araujo, A., Santos-Sacramento, L., Anthony, D.C., Verkhratsky, A., Crespo-Lopez, M.E. (2020). Astroglia-specific contributions to the regulation of synapses, cognition and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev,* 118**,** 331-357.

Bakos, J., Srancikova, A., Havranek, T., Bacova, Z. (2018). Molecular Mechanisms of oxytocin signaling at the synaptic connection. *Neural Plast,* 2018**,** 4864107.

Bazargani, N., Attwell, D. (2016). Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat Neurosci,* 19**,** 182-189.

Brown, C.H., Bains, J.S., Ludwig, M., Stern, J.E. (2013). Physiological regulation of magnocellular neurosecretory cell activity: integration of intrinsic, local and afferent mechanisms. *J Neuroendocrinol,* 25**,** 678-710.

Brown, C.H., Ludwig, M., Tasker, J.G., Stern, J.E. (2020). Somato-dendritic vasopressin and oxytocin secretion in endocrine and autonomic regulation. *J Neuroendocrinol,* 32**,** e12856.

Buijs, R.M. (1983). Vasopressin and oxytocin - Their role in neurotransmission. *Pharmacol Ther,* 22**,** 127-141.

Busnelli, M., Chini, B. (2018). Molecular basis of oxytocin receptor signalling in the brain: What we know and what we need to know. *Curr Top Behav Neurosci,* 35**,** 3-29.

Busnelli, M., Sauliere, A., Manning, M., Bouvier, M., Gales, C., Chini, B. (2012). Functional selective oxytocin-derived agonists discriminate between individual G protein family subtypes. *J Biol Chem*, 287**,** 3617-3629.

Chatterjee, O., Patil, K., Sahu, A., Gopalakrishnan, L., Mol, P., Advani, J., Mukherjee, S., Christopher, R., Prasad, T.S. (2016). An overview of the oxytocin-oxytocin receptor signaling network. *J Cell Commun Signal,* 10**,** 355-360.

Coyle, J.T., Balu, D., Wolosker, H. (2020). D-Serine, the shape-shifting NMDA receptor co-agonist. *Neurochem Res,* 45**,** 1344-1353.

Dale, H.H. (1906). On some physiological actions of ergot. *J Physiol,* 34**,** 163-206.

Di Scala-Guénot, D., Strosser, M.T. (1992). Oxytocin receptors on cultured astroglial cells. Kinetic and pharmacological characterization of oxytocin-binding sites on intact hypothalamic and hippocampic cells from foetal rat brain. *Biochem J,* 284, 491-497.

Di Scala-Guénot, D., Mouginot, D., Strosser, M.T. (1994). Increase of intracellular calcium induced by oxytocin in hypothalamic cultured astrocytes. *Glia,* 11**,** 269-276.

Domes, G., Heinrichs, M., Kumbier, E., Grossmann, A., Hauenstein, K., Herpertz, S.C. (2013). Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry,* 74**,** 164-171.

Eliava, M., Melchior, M., Knobloch-Bollmann, H.S., Wahis, J., da Silva Gouveia, M., Tang, Y., Ciobanu, A.C., Triana del Rio, R., Roth, L.C., Althammer, F., Chavant, V., Goumon, Y., Gruber, T., Petit-Demouliere, N., Busnelli, M., Chini, B., Tan, L.L., Mitre, M., Froemke, R.C., Chao, M.V., Giese, G., Sprengel, R., Kuner, R., Poisbeau, P., Seeburg, P.H., Stoop, R., Charlet, A., Grinevich, V. (2016). A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing. *Neuron,* 89**,** 1291-1304.

Evrard, M.E., Strosser, M.T., Di Scala-Guénot, D. (1997). Pharmacological characterization of oxytocin-binding sites in rat spinal cord membranes: comparison with embryonic cultured spinal cord neurones and astrocytes. *J Neuroendocrinol,* 9**,** 553-560.

Fiacco, T.A., McCarthy, K.D. (2018). Multiple lines of evidence indicate that gliotransmission does not occur under physiological conditions. *J Neurosci,* 38**,** 3-13.

Foo, L.C., Allen, N.J., Bushong, E.A., Ventura, P.B., Chung, W.S., Zhou, L., Cahoy, J.D., Daneman, R., Zong, H., Ellisman, M.H., Barres, B.A. (2011). Development of a method for the purification and culture of rodent astrocytes. *Neuron,* 71**,** 799-811.

Ford, C.L., Young, L.J. (2022). Refining oxytocin therapy for autism: context is key. *Nat Rev Neurol*, 18,67-68.

Frijling, J.L., (2017). Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *Eur J Psychotraumatol,* 8**,** 1302652.

Frijling, J.L., van Zuiden, M., Koch, S.B., Nawijn, L., Goslings, J.C., Luitse, J.S., Biesheuvel, T.H., Honig, A., Bakker, F.C., Denys, D., Veltman, D.J., Olff, M. (2014). Efficacy of oxytocin administration early after psychotrauma in preventing the development of PTSD: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry,* 14**,** 92.

Froemke, R.C., Young, L.J. (2021). Oxytocin, neural plasticity, and social behavior. *Annu Rev Neurosci,* 44**,** 359-381.

Fuxe, K., Borroto-Escuela, D.O., Romero-Fernandez, W., Ciruela, F., Manger, P., Leo, G., Diaz-Cabiale, Z., Agnati, L.F. (2012). On the role of volume transmission and receptor-receptor interactions in social behaviour: focus on central catecholamine and oxytocin neurons. *Brain Res,* 1476**,** 119-131.

Gautvik, K.M., de Lecea, L., Gautvik, V.T., Danielson, P.E., Tranque, P., Dopazo, A., Bloom, F.E., Sutcliffe, J.G. (1996). Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci USA,* 93**,** 8733-8738.

Gimpl, G., Fahrenholz, F., (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev,* 81**,** 629-683.

Gordon, I., Vander Wyk, B.C., Bennett, R.H., Cordeaux, C., Lucas, M.V., Eilbott, J.A., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J.F., Feldman, R., Pelphrey, K.A. (2013). Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc Natl Acad Sci USA,* 110**,** 20953-20958.

Gould, B.R., Zingg, H.H. (2003). Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. *Neuroscience,* 122**,** 155-167.

Grandes, P., Kq, K.Q.D., Morino, P., Cuenod, M., Streit, P. (1991). Homocysteate, an excitatory transmitter candidate localized in glia. *Eur J Neurosci,* 3**,** 1370-1373.

Gravati, M., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Reversi, A., Spaiardi, P., Parenti, M., Toselli, M., Chini, B. (2010). Dual modulation of inward rectifier potassium currents in olfactory

neuronal cells by promiscuous G protein coupling of the oxytocin receptor. *J Neurochem,* 114**,** 1424-1435.
Grinevich, V., Knobloch-Bollmann, H.S., Eliava, M., Busnelli, M., Chini, B. (2016). Assembling the puzzle: Pathways of oxytocin signaling in the brain. *Biol Psychiatry,* 79**,** 155-164.
Grinevich, V., Neumann, I.D. (2020). Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry. *Mol Psychiatry*, 26, 265-279.
Guastella, A.J., Einfeld, S.L., Gray, K.M., Rinehart, N.J., Tonge, B.J., Lambert, T.J., Hickie, I.B., (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry,* 67**,** 692-694.
Gwee, P.C., Tay, B.H., Brenner, S., Venkatesh, B. (2009). Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey: Origin of the vertebrate neurohypophysial hormone genes. *BMC Evol Biol,* 9**,** 47.
Hasan, M.T., Althammer, F., Silva da Gouveia, M., Goyon, S., Eliava, M., Lefevre, A., Kerspern, D., Schimmer, J., Raftogianni, A., Wahis, J., Knobloch-Bollmann, H.S., Tang, Y., Liu, X., Jain, A., Chavant, V., Goumon, Y., Weislogel, J.M., Hurlemann, R., Herpertz, S.C., Pitzer, C., Darbon, P., Dogbevia, G.K., Bertocchi, I., Larkum, M.E., Sprengel, R., Bading, H., Charlet, A., Grinevich, V. (2019). A fear memory engram and its plasticity in the hypothalamic oxytocin system. *Neuron,* 103**,** 133-146.
Hatton, G.I., Perlmutter, L.S., Salm, A.K., Tweedle, C.D. (1984). Dynamic neuronal-glial interactions in hypothalamus and pituitary: implications for control of hormone synthesis and release. *Peptides*, 5 Suppl 1**,** 121-138.
Havranek, T., Lestanova, Z., Mravec, B., Strbak, V., Bakos, J., Bacova, Z. (2017). Oxytocin modulates expression of neuron and glial markers in the rat hippocampus. *Folia Biol (Praha),* 63**,** 91-97.
Henneberger, C., Bard, L., Panatier, A., Reynolds, J.P., Kopach, O., Medvedev, N.I., Minge, D., Herde, M.K., Anders, S., Kraev, I., Heller, J.P., Rama, S., Zheng, K., Jensen, T.P., Sanchez-Romero, I., Jackson, C.J., Janovjak, H., Ottersen, O.P., Nagelhus, E.A., Oliet, S.H.R., Stewart, M.G., Nagerl, U.V., Rusakov, D.A. (2020). LTP induction boosts glutamate spillover by driving withdrawal of perisynaptic astroglia. *Neuron,* 108**,** 919-936.
Hoare, S., Copland, J.A., Strakova, Z., Ives, K., Jeng, Y.J., Hellmich, M.R., Soloff, M.S. (1999). The proximal portion of the COOH terminus of the oxytocin receptor is required for coupling to G(q), but not G(i). Independent mechanisms for elevating intracellular calcium concentrations from intracellular stores. *J Biol Chem,* 274**,** 28682-28689.
Hu, N.Y., Chen, Y.T., Wang, Q., Jie, W., Liu, Y.S., You, Q.L., Li, Z.L., Li, X.W., Reibel, S., Pfrieger, F.W., Yang, J.M., Gao, T.M. (2020). Expression patterns of inducible Cre recombinase driven by differential astrocyte-specific promoters in transgenic mouse lines. *Neurosci Bull,* 36**,** 530-544.
Inoue, T., Yamakage, H., Tanaka, M., Kusakabe, T., Shimatsu, A., Satoh-Asahara, N. (2019). Oxytocin suppresses inflammatory responses induced by lipopolysaccharide through inhibition of the eIF-2-ATF4 pathway in mouse microglia. *Cells,* 8, 527.
Insel, T.R., Young, L.J., 2001. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2**,** 129-136.
Ivanov, A.D., Mothet, J.P. (2019). The plastic d-serine signaling pathway: Sliding from neurons to glia and vice-versa. *Neurosci Lett,* 689**,** 21-25.
Jurek, B., Neumann, I.D. (2018). The Oxytocin receptor: From intracellular signaling to behavior. *Physiol Rev,* 98**,** 1805-1908.
Knobloch, H.S., Charlet, A., Hoffmann, L.C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A.H., Osten, P., Schwarz, M.K., Seeburg, P.H., Stoop, R., Grinevich, V. (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron,* 73**,** 553-566.
Kuo, J., Hariri, O.R., Micevych, P. (2009). An interaction of oxytocin receptors with metabotropic glutamate receptors in hypothalamic astrocytes. *J Neuroendocrinol,* 21**,** 1001-1006.
Landgraf, R., Neumann, I.D. (2004). Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol,* 25**,** 150-176.

Langle, S.L., Poulain, D.A., Theodosis, D.T. (2003). Induction of rapid, activity-dependent neuronal-glial remodelling in the adult rat hypothalamus in vitro. *Eur J Neurosci,* 18**,** 206-214.

Lee, H.J., Macbeth, A.H., Pagani, J.H., Young, W.S., 3rd., (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol,* 88**,** 127-151.

Leng, G., Ludwig, M. (2008). Neurotransmitters and peptides: whispered secrets and public announcements. *J Physiol,* 586**,** 5625-5632.

Ludwig, M., Leng, G. (2006). Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci*,7**,** 126-136.

Ludwig, M., Stern, J. (2015). Multiple signalling modalities mediated by dendritic exocytosis of oxytocin and vasopressin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 370 (1762), 20140182.

Maicas-Royo, J., Leng, G., MacGregor, D.J. (2018). A predictive, quantitative model of spiking activity and stimulus-secretion coupling in oxytocin neurons. *Endocrinology*, 159, 1433-1452.

Mairesse, J., Zinni, M., Pansiot, J., Hassan-Abdi, R., Demene, C., Colella, M., Charriaut-Marlangue, C., Rideau Batista Novais, A., Tanter, M., Maccari, S., Gressens, P., Vaiman, D., Soussi-Yanicostas, N., Baud, O. (2019). Oxytocin receptor agonist reduces perinatal brain damage by targeting microglia. *Glia,* 67**,** 345-359.

McKay, E.C., Beck, J.S., Khoo, S.K., Dykema, K.J., Cottingham, S.L., Winn, M.E., Paulson, H.L., Lieberman, A.P., Counts, S.E. (2019). Peri-infarct upregulation of the oxytocin receptor in vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol,* 78**,** 436-452.

Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci,* 12**,** 524-538.

Mitre, M., Marlin, B.J., Schiavo, J.K., Morina, E., Norden, S.E., Hackett, T.A., Aoki, C.J., Chao, M.V., Froemke, R.C. (2016). A distributed network for social cognition enriched for oxytocin receptors. *J Neurosci,* 36**,** 2517-2535.

Mitre, M., Minder, J., Morina, E.X., Chao, M.V., Froemke, R.C. (2018). Oxytocin modulation of neural circuits. *Curr Top Behav Neurosci,* 35**,** 31-53.

Newmaster, K.T., Nolan, Z.T., Chon, U., Vanselow, D.J., Weit, A.R., Tabbaa, M., Hidema, S., Nishimori, K., Hammock, E.A.D., Kim, Y., (2020). Quantitative cellular-resolution map of the oxytocin receptor in postnatally developing mouse brains. *Nat Commun,* 11**,** 1885.

Olff, M., Langeland, W., Witteveen, A., Denys, D. (2010). A psychobiological rationale for oxytocin in the treatment of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*, 15**,** 522-530.

Oliet, S.H., Panatier, A., Piet, R., Mothet, J.P., Poulain, D.A., Theodosis, D.T. (2008). Neuron-glia interactions in the rat supraoptic nucleus. *Prog Brain Res,* 170**,** 109-117.

Owen, S.F., Tuncdemir, S.N., Bader, P.L., Tirko, N.N., Fishell, G., Tsien, R.W. (2013). Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature,* 500**,** 458-462.

Palanisamy, A., Kannappan, R., Xu, Z., Martino, A., Friese, M.B., Boyd, J.D., Crosby, G., Culley, D.J. (2018). Oxytocin alters cell fate selection of rat neural progenitor cells in vitro. *PLoS One,* 13**,** e0191160.

Panaro, M.A., Benameur, T., Porro, C. (2020). Hypothalamic neuropeptide brain protection: Focus on oxytocin. *J Clin Med,* 9, 1534.

Panatier, A., Gentles, S.J., Bourque, C.W., Oliet, S.H. 2006. Activity-dependent synaptic plasticity in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus. *J Physiol* 573**,** 711-721.

Papouin, T., Henneberger, C., Rusakov, D.A., Oliet, S.H.R. (2017). Astroglial versus neuronal D-serine: Fact checking. *Trends Neurosci,* 40**,** 517-520.

Parent, A.S., Rasier, G., Matagne, V., Lomniczi, A., Lebrethon, M.C., Gerard, A., Ojeda, S.R., Bourguignon, J.P. (2008). Oxytocin facilitates female sexual maturation through a glia-to-neuron signaling pathway. *Endocrinology,* 149**,** 1358-1365.

Parpura, V., Basarsky, T.A., Liu, F., Jeftinija, K., Jeftinija, S., Haydon, P.G. (1994). Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature,* 369**,** 744-747.

Phaneuf, S., Europe-Finner, G.N., Varney, M., MacKenzie, I.Z., Watson, S.P., Lopez Bernal, A. (1993). Oxytocin-stimulated phosphoinositide hydrolysis in human myometrial cells: involvement of pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins. *J Endocrinol*,136**,** 497-509.

Rimoldi, V., Reversi, A., Taverna, E., Rosa, P., Francolini, M., Cassoni, P., Parenti, M., Chini, B. (2003). Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. *Oncogene,* 22**,** 6054-6060.

Rosso, L., Peteri-Brunback, B., Vouret-Craviari, V., Deroanne, C., Van Obberghen-Schilling, E., Mienville, J.M. (2002). Vasopressin and oxytocin reverse adenosine-induced pituicyte stellation via calcium-dependent activation of Cdc42. *Eur J Neurosci,* 16**,** 2324-2332.

Salm, A.K., Smithson, K.G., Hatton, G.I. (1985). Lactation-associated redistribution of the glial fibrillary acidic protein within the supraoptic nucleus. An immunocytochemical study. *Cell Tissue Res,* 242**,** 9-15.

Savtchouk, I., Volterra, A. (2018). Gliotransmission: Beyond black-and-white. *J Neurosci* 38**,** 14-25.

Shigetomi, E., Kracun, S., Khakh, B.S. (2010a). Monitoring astrocyte calcium microdomains with improved membrane targeted GCaMP reporters. *Neuron Glia Biol,* 6**,** 183-191.

Shigetomi, E., Kracun, S., Sofroniew, M.V., Khakh, B.S. (2010b). A genetically targeted optical sensor to monitor calcium signals in astrocyte processes. *Nat Neurosci* 13**,** 759-766.

Sloan, S.A., Barres, B.A. (2014). Looks can be deceiving: reconsidering the evidence for gliotransmission. *Neuron,* 84**,** 1112-1115.

Stifter, S.A., Greter, M. (2020). STOP floxing around: Specificity and leakiness of inducible Cre/loxP systems. *Eur J Immunol,* 50**,** 338-341.

Stoop, R. (2012). Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron,* 76**,** 142-159.

Strakova, Z., Copland, J.A., Lolait, S.J., Soloff, M.S. (19, 98). ERK2 mediates oxytocin-stimulated PGE2 synthesis. *Am J Physiol,* 274**,** E634-641.

Swaab, D.F. (1997). Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl,* 423**,** 50-54.

Swaab, D.F., Purba, J.S., Hofman, M.A. (1995). Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab,* 80**,** 573-579.

Tasker, J.G., Oliet, S.H., Bains, J.S., Brown, C.H., Stern, J.E. (2012). Glial regulation of neuronal function: from synapse to systems physiology. *J Neuroendocrinol,* 24**,** 566-576.

Tauber, M., Boulanouar, K., Diene, G., Cabal-Berthoumieu, S., Ehlinger, V., Fichaux-Bourin, P., Molinas, C., Faye, S., Valette, M., Pourrinet, J., Cessans, C., Viaux-Sauvelon, S., Bascoul, C., Guedeney, A., Delhanty, P., Geenen, V., Martens, H., Muscatelli, F., Cohen, D., Consoli, A., Payoux, P., Arnaud, C., Salles, J.P. (2017). The use of oxytocin to improve feeding and social skills in infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics,* 139, e20162976.

Tauber, M., Mantoulan, C., Copet, P., Jauregui, J., Demeer, G., Diene, G., Roge, B., Laurier, V., Ehlinger, V., Arnaud, C., Molinas, C., Thuilleaux, D. (2011). Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis,* 6**,** 47.

Theodosis, D.T., Chapman, D.B., Montagnese, C., Poulain, D.A., Morris, J.F. (1986a). Structural plasticity in the hypothalamic supraoptic nucleus at lactation affects oxytocin-, but not vasopressin-secreting neurones. *Neuroscience,* 17**,** 661-678.

Theodosis, D.T., Montagnese, C., Rodriguez, F., Vincent, J.D., Poulain, D.A. (1986b). Oxytocin induces morphological plasticity in the adult hypothalamo-neurohypophysial system. *Nature,* 322**,** 738-740.

Theofanopoulou, C., Gedman, G., Cahill, J.A., Boeckx, C., Jarvis, E.D. (2021). Universal nomenclature for oxytocin-vasotocin ligand and receptor families. *Nature,* 592**,** 747-755.

Tirko, N.N., Eyring, K.W., Carcea, I., Mitre, M., Chao, M.V., Froemke, R.C., Tsien, R.W. (2018). Oxytocin transforms firing mode of CA2 hippocampal neurons. *Neuron,* 100**,** 593-608.

Tobin, V., Leng, G., Ludwig, M. (2012). The involvement of actin, calcium channels and exocytosis proteins in somato-dendritic oxytocin and vasopressin release. *Front Physiol*,3**,** 261.

Verkhratsky, A., Nedergaard, M. (2018). Physiology of astroglia. *Physiol Rev*, 98**,** 239-389.

von Bartheld, C.S., Bahney, J., Herculano-Houzel, S., (2016). The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol,* 524**,** 3865-3895.

Wahis, J., Baudon, A., Althammer, F., Kerspern, D., Goyon, S., Hagiwara, D., Lefevre, A., Barteczko, L., Boury-Jamot, B., Bellanger, B., Abatis, M., Da Silva Gouveia, M., Benusiglio, D., Eliava, M., Rozov, A., Weinsanto, I., Knobloch-Bollmann, H.S., Kirchner, M.K., Roy, R.K., Wang, H., Pertin, M., Inquimbert, P., Pitzer, C., Siemens, J., Goumon, Y., Boutrel, B., Lamy, C.M., Decosterd, I., Chatton, J.Y., Rouach, N., Young, W.S., Stern, J.E., Poisbeau, P., Stoop, R., Darbon, P., Grinevich, V., Charlet, A. (2021). Astrocytes mediate the effect of oxytocin in the central amygdala on neuronal activity and affective states in rodents. *Nat Neurosci,* 24, 529-541.

Wang, P., Qin, D., Wang, Y.F. (2017). Oxytocin rapidly changes astrocytic GFAP plasticity by differentially modulating the expressions of pERK 1/2 and protein kinase A. *Front Mol Neurosci,* 10**,** 262.

Wang, Y.F., Hatton, G.I.,) (2006). Mechanisms underlying oxytocin-induced excitation of supraoptic neurons: prostaglandin mediation of actin polymerization. *J Neurophysiol,* 95**,** 3933-3947.

Wang, Y.F., Hatton, G.I. (2007). Interaction of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 with actin cytoskeleton in supraoptic oxytocin neurons and astrocytes: role in burst firing. *J Neurosci,* 27**,** 13822-13834.

Wang, Y.F., Hatton, G.I. (2009). Astrocytic plasticity and patterned oxytocin neuronal activity: dynamic interactions. *J Neurosci,* 29**,** 1743-1754.

Young, L.J., Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci,* 7**,** 1048-1054.

Young, W.S., Song, J. (2020). Characterization of oxytocin receptor expression within various neuronal populations of the mouse dorsal hippocampus. *Front Mol Neurosci,* 13**,** 40.

Zatkova, M., Bacova, Z., Puerta, F., Lestanova, Z., Alanazi, M., Kiss, A., Reichova, A., Castejon, A.M., Ostatnikova, D., Bakos, J. (2018). Projection length stimulated by oxytocin is modulated by the inhibition of calcium signaling in U-87MG cells. *J Neural Transm,* 125**,** 1847-1856.

Zhang, J.M., Wang, H.K., Ye, C.Q., Ge, W., Chen, Y., Jiang, Z.L., Wu, C.P., Poo, M.M., Duan, S. (2003). ATP released by astrocytes mediates glutamatergic activity-dependent heterosynaptic suppression. *Neuron,* 40**,** 971-982.