

ABSTRACT

Adolescence is a dynamic period of life, marked by dramatic physical, hormonal, and behavioral changes that coincide with the transition to independence. It is also a time when experiences may alter the course of neural development, shifting the balance between vulnerability and resilience to psychiatric disease. In particular, onset of drug use during adolescence increases the lifetime risk of progressing from recreational substance use to addiction. Adolescence is also a period when the prefrontal cortex, a brain region implicated in reward, motivation, and cognition, is still maturing. One of the most dramatic changes occurring in the adolescent prefrontal cortex is the establishment of dopaminergic connectivity. Mesocortical dopamine fiber innervation continues to increase in density across adolescence, and its uniquely protracted maturation has long been proposed as a site of vulnerability for disruption by adolescent drug use. However, how drugs of abuse interact with developing mesocorticolimbic dopamine circuitry and, in fact, the molecular processes that govern its adolescent development as a whole remain largely unknown. The Netrin-1 guidance cue receptor DCC is conspicuously expressed by dopamine neurons throughout the lifetime, and DCC expression in dopamine axons is highly target specific, suggesting that it may play a role in determining the differential organization of dopamine terminal regions. Interestingly, early adolescent exposure to the stimulant drug amphetamine alters DCC expression in dopamine neurons.

My doctoral thesis examines three interrelated questions. First, how does the mesocortical dopamine projection develop in adolescence, and what is the role of DCC in this process? Secondly, does amphetamine, by regulating DCC expression in adolescence, disrupt the development of prefrontal cortex dopamine connectivity, postsynaptic neuron structure, and cognitive behavior? Finally, do the effects of adolescent exposure to amphetamine differ between males and females?

Through a series of experiments in the developing mouse, I discovered that the increase in mesocortical dopamine innervation density across adolescence results from the continued growth of axons. These axons pass through striatal regions during adolescence, where DCC segregates the mesocortical and mesolimbic pathways by inducing target recognition processes exclusively in mesolimbic axons. Amphetamine exposure only during early adolescence reduces DCC expression in dopamine neurons, resulting in their ectopic growth to the prefrontal cortex and enduring structural and functional abnormalities. Intriguingly, exposure to the exact same regimen of amphetamine in female mice did not regulate DCC expression, nor lead to the cognitive deficits observed in male mice.

Together, the results of my thesis suggest that DCC signaling in dopamine neurons is a molecular link whereby environmental risk factors modulate mesocortical dopamine axon growth in adolescence and, thereby, the maturation of prefrontal cortex circuitry, cognitive function, and addiction vulnerability. Whether targeted upregulation of DCC receptors during adolescence can counteract the damaging effects of early drug use and promote healthy brain development remains to be determined, but may be a promising site for the development of interventions aimed at reducing risk for later addiction in adolescent-onset drug users.

RÉSUMÉ

L'adolescence est un stade de développement dynamique marqué par de grands changements vis-à-vis le physique, les hormones et le comportement, ce qui coïncident avec la transition vers l'indépendance. C'est aussi un moment où les expériences de vie pourraient modifier le cours du développement neural et mener à la manifestation d'une maladie psychiatrique. En particulier, la consommation de drogues pendant l'adolescence augmente le risque de progression de l'usage récréatif vers la toxicomanie. L'adolescence est également une période où le cortex préfrontal, une région du cerveau impliquée dans la récompense, la motivation et la cognition, est toujours en train de mûrir. L'un des changements les plus extrêmes au cortex préfrontal chez l'adolescent est l'établissement d'une connectivité dopaminergique. L'innervation des fibres dopaminergiques mésocorticales continue à augmenter en densité au cours de l'adolescence, et sa maturation unique et prolongée a longtemps été proposée comme site de vulnérabilité aux perturbations dues à la consommation de drogues chez les adolescents. Cependant, ce qui reste en grande partie inconnue est la façon dont les drogues d'abus interagissent avec le développement de circuits de dopamine mésocorticolimbiques et, de plus, les processus moléculaires qui gèrent l'ensemble de son développement chez les adolescents. Le récepteur guide signaleur Netrin-1 est manifestement exprimé par les neurones dopaminergiques tout au long de la vie, et l'expression de DCC dans les axones de dopamine est très spécifique à ses cibles, suggérant qu'il pourrait jouer un rôle dans la détermination de l'organisation différentielle des régions terminales de la dopamine. Il est intéressant de noter que l'exposition précoce à l'amphétamine, un médicament stimulant, modifie l'expression de DCC dans les neurones dopaminergiques.

Ma thèse doctorale met la lumière sur trois questions interdépendantes. D'abord, comment la projection mésocorticale de dopamine se développe pendant l'adolescence, et quel rôle joue le DCC dans ce processus? Deuxièmement, en ajustant l'expression de DCC durant l'adolescence, l'amphétamine interrompt-elle le développement de la connectivité dopaminergique du cortex préfrontal, la structure du neurone postsynaptique ou le comportement cognitif? Enfin, les effets de l'exposition adolescente à l'amphétamine sont-ils différents selon le sexe de celle ou celui qui la prend?

Dans une série d'expériences chez la souris pré-adulte, j'ai découvert que l'augmentation de densité des nerfs dopaminergiques dans le mésocortex adolescent donne lieu à la croissance continue des axones. Pendant l'adolescence, ceux-ci traversent les régions striatales où le DCC fait la séparation entre les voies mésocorticales et mésolimbiques en rendant uniquement les neurones mésolimbiques sensibles à certaines cibles moléculaires.

L'exposition à l'amphétamine réduit l'expression de DCC dans les neurones dopaminergiques seulement pendant la première étape de l'adolescence, et par la suite les fait pousser ectopiquement au cortex préfrontal et conduit à des problèmes de structure et de fonction qui durent même après cette période développementale. Curieusement, l'exposition au même régime d'amphétamine dans les souris femelles n'a pas d'effet régulateur sur l'expression de DCC et ne mène pas aux mêmes problèmes cognitifs observés chez les mâles.

Dans l'ensemble, les résultats de ma thèse suggèrent que la signalisation de DCC dans les neurones dopaminergiques est un lien moléculaire par lequel les facteurs de risque

environnementaux ont effet sur la croissance des axones dopaminergiques du mésocortex durant l'adolescence et, par conséquent, sur la maturation des circuits du cortex préfrontal, la fonction cognitive et la vulnérabilité à la toxicomanie. Reste à déterminer si une régulation ciblée des récepteurs DCC pendant l'adolescence peut contrecarrer les effets néfastes de la consommation précoce de drogues et promouvoir un développement sain du cerveau, mais c'est une possibilité prometteuse pour le développement d'interventions visant à réduire le risque de dépendance ultérieure chez les jeunes consommateurs de drogues.