

Université de Montréal

Contribution du récepteur GPR55 à la synaptogenèse

Par

Philippe Germain

École d'optométrie, Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences de la vision, option sciences fondamentales

Avril 2021

© Philippe Germain, 2021

Université de Montréal

École d'optométrie

Ce mémoire intitulé

Contribution du récepteur GPR55 à la synaptogenèse

Présenté par

Philippe Germain

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Christian Casanova
Président-rapporteur

Jean-François Bouchard
Directeur de recherche

Denis Boire
Membre du jury

Résumé

Les connections synaptiques entre les cellules nerveuses (appelées synapses) sont essentielles à l'établissement de l'architecture du système nerveux. La modification de ces synapses est un des mécanismes par lequel l'apprentissage et la mémoire fonctionnent. On sait depuis plusieurs années déjà que la consommation de cannabis exerce une profonde influence sur l'apprentissage et la mémoire, et que sa consommation chez la femme durant la grossesse ou l'allaitement peut causer des déficits cognitifs chez l'enfant qui perdureront à l'âge adulte. Pour le moment, on ne sait toujours pas si ces effets sont médiés par les récepteurs aux cannabinoïdes classiques (CB1 et CB2) ou par d'autres récepteurs tel le GPR55. Des études récentes du laboratoire du Pr. Bouchard ont démontré un rôle important du système endocannabinoïde dans le développement du système nerveux notamment par la présence du récepteur GPR55 et son implication dans la modulation du guidage et de la croissance des axones durant les périodes fœtale et périnatale. Comme certaines molécules et mécanismes cellulaires impliqués dans ces processus peuvent aussi jouer un rôle dans la formation de synapses (synaptogenèse), l'objectif de la présente étude est de déterminer la contribution du GPR55 dans la formation de contacts synaptiques. À partir de cortex d'embryons de souris, nous avons cultivé puis traité des neurones corticaux soit avec un agoniste sélectif de GPR55 (O-1602) ou son antagoniste sélectif (ML-193), soit avec un phytocannabinoïde (cannabidiol) pendant 24 heures au 9^e jour *in vitro*. En immunocytochimie, les neurones traités avec le ML-193 ont démontré une réduction significative du nombre de contacts synaptiques et une augmentation significative avec l'O-1602 et le cannabidiol. Ces changements anatomiques sont corrélés avec des modifications de l'expression des protéines synaptiques GluR1 et synaptophysine au niveau du cortex. En plus de fournir d'importantes informations sur le développement du système nerveux, les résultats de cette étude contribuent à l'amélioration de nos connaissances sur les anomalies du développement induites par la consommation périnatale de cannabis.

Mots-clés : Synaptogenèse, GPR55, cannabinoïdes, développement du système nerveux central

Abstract

Functional connections between nerve cells (called synapses) are essential to establish the architecture of the nervous system. The modification of synapses is thought to be one of the mechanisms by which learning and memory occur. It has been known for decades that cannabis consumption has a profound influence on learning and memory, and that maternal marijuana smoking during perinatal period causes cognitive deficits that last in the adulthood of the offspring. For the moment, we do not know if these effects are mediated by the classic CB1 and CB2 cannabinoid receptors or by other receptors such as GPR55. Recent studies by Pr. Bouchard have demonstrated an important role for the endocannabinoid system in the development of the nervous system, including the presence of GPR55 and its involvement in axon growth and target innervation during the fetal and early postnatal periods. As certain molecules and cellular mechanisms involved in these processes may also regulate synapse formation (synaptogenesis), the objective of the present study is to determine the contribution of GPR55 in the formation of new synaptic contacts. Primary cortical neurons isolated from embryonic mice were cultivated and then treated either with a selective agonist of GPR55 (O-1602) or his selective antagonist (ML-193), or with a phytocannabinoid (cannabidiol) for 24h at the ninth day *in vitro* (DIV9). In immunocytochemistry, neurons treated with ML-193 have shown a decrease in synaptic density, while the treatment with O-1602 or cannabidiol increased it. These anatomical changes were correlated with changes in the expression of synaptic proteins GluR1 and synaptophysin. Results from this study provide important insight on the development of the nervous system and contribute to improving our knowledge on developmental abnormalities induced by perinatal cannabis use.

Keywords: Synaptogenesis, GPR55, cannabinoids, development of the central nervous system

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Table des matières	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des sigles et abréviations	15
Remerciements	21
Chapitre 1 – Recension des écrits	23
Développement des circuits neuronaux	23
Croissance et guidage des axones	23
Atteinte de la région cible.....	27
Formation du contact axo-dendritique.....	27
Stabilisation, formation et maturation de la synapse.....	28
Raffinement synaptique	31
Le système cannabinoïde.....	34
Les récepteurs aux cannabinoïdes classiques.....	34
Les endocannabinoïdes	36
Les enzymes de synthèse et de dégradation	37
Rôles du système endocannabinoïde dans le SNC.....	41
Implication dans la plasticité synaptique.....	41
Contribution du système endocannabinoïde à la corticogenèse	42
Évidence pour l’implication d’un récepteur non-CB1 non-CB2	45
Le récepteur GPR55	46
Pharmacologie	46
Rôles physiologiques	50
Chapitre 2 – Contribution du récepteur GPR55 à la synaptogenèse	55
Introduction	55

Méthodologie	57
Expérimentation animale	57
Réactifs	57
Revêtement de poly-D-lysine	58
Culture primaire de neurones corticaux.....	59
Traitement pharmacologique	60
Immunocytochimie.....	60
Quantification protéique	61
Analyse statistique.....	62
Exposé et analyse des résultats	64
GPR55 module la densité synaptique.....	64
GPR55 module la synthèse des protéines synaptiques.....	68
Discussion	71
Effet de GPR55 sur la densité de contacts synaptiques.....	71
Effet du cannabidiol sur la densité de contacts synaptiques.....	73
Conclusion.....	75
Chapitre 3 – Discussion générale	77
Contribution de GPR55 à la synaptogenèse.....	77
Justification du modèle.....	79
Limitations	81
Portée scientifique.....	82
Consommation de cannabis durant la période périnatale	82
Utilisation du cannabidiol chez l’enfant	83
Perspectives	84
Annexe	87
Collaboration sur un article scientifique au cours du mémoire.....	87
Prix remporté au cours du mémoire.....	87
Bourses reçues au cours du mémoire.....	87
Bibliographie	89

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Caractéristiques des anticorps utilisés.....	58
---------------------	--	----

Liste des figures

Figure 1.1 –	Influence du Ca ²⁺ sur la croissance des filopodes du cône de croissance.....	25
Figure 1.2 –	Recrutement de DCC à la membrane plasmique	26
Figure 1.3 –	Formation du contact axo-dendritique	31
Figure 1.4 –	Phases de formation et d'émondage des synapses dans le cortex humain.....	32
Figure 1.5 –	Voie métabolique des endocannabinoïdes et des phospholipides.....	38
Figure 1.6 –	Rôle de CB1R dans le développement des projections rétiniennes.....	44
Figure 1.7 –	Voies de signalisations intracellulaires de GPR55	47
Figure 1.8 –	Rôle de GPR55 dans le développement des projections rétiniennes	53
Figure 1.9 –	Identification de l'âge des embryons	59
Figure 2.1 –	Immunocytochimie sur une culture primaire de neurones corticaux.....	64
Figure 2.2 –	Les ligands de GPR55 modulent la densité synaptique.....	66
Figure 2.3 –	Le CBD augmente la densité synaptique.....	67
Figure 2.4 –	Les ligands de GPR55 modulent l'expression des protéines synaptiques.....	69

Liste des sigles et abréviations

2-AG : 2-arachidonyleglycérol

2-AGE : 2-Arachidonyle glyceryl éther (noladin éther)

AA : acide arachidonique

ABHD6 : α - β -hydrolase domain 6

AC : adénylate cyclase

Actine-F : actine filamenteuse

AEA : N-arachidonyle éthanolamine (anadamide)

AMPC : adénosine monophosphate cyclique

ATF-2 : Activating transcription factor 2

BDNF : « Brain-Derived Neurotrophic Factor », facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CAM: « cell adhesion molecule », molécules d'adhérences cellulaires

CB1R : récepteur aux cannabinoïdes de type 1

CB2R : récepteur aux cannabinoïdes de type 2

CB3R : récepteur aux cannabinoïdes de type 3

CBD : cannabidiol

CCDV : canaux calciques dépendant du voltage

Cdc42 : « cell division control protein 42 homolog »

CGL : corps géniculé latéral

CGR: cellules ganglionnaires issues de la rétine

COX-2 : cyclooxygénase-2

CREB : « C-AMP Response Element-binding protein »

CSN: cellules souches neurales

CUS : « chronic unpredictable stress », stress inévitable chronique

DAG : diacylglycérol

DAGL α : diacylglycerol lipase- α

DCC : « deleted in colorectal cancer receptor »

DLT: dépression à long terme

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DRG: « dorsal root ganglion », racine dorsale du ganglion

eCBs : endocannabinoïde

ERG: électrorétinographie

ERK: « Extracellular signal-regulated kinases »

FAAH : « Fatty acid amide hydrolase », hydrolase des amides d'acides gras

FABP : « fatty-acid-binding proteins », protéines de liaison aux acides gras

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

GPR55 : « G protein-coupled receptor 55 »

HRP : « Horseradish peroxidase », peroxydase de raifort

HSP70 : « heat shock proteins 70 », protéines de choc thermique 70

IP₃: inositol trisphosphate

IP3R : récepteur de l'inositol trisphosphate

LPA : acide lysophosphatidique

LPAR4 : récepteur à l'acide lysophosphatidique de type 4

LPG : lysophosphatidylglycérol

LPI : lysophosphatidylinositol

LPL : lysophospholipides

Lyso-PLC : lyso-phospholipase C

LysoPtdGlc : lysophosphatidylglucoside

M1 : récepteur muscarinique de type 1

M3 : récepteur muscarinique de type 3

MAGL : monoacylglycérol lipase

MAPK : « mitogen-activated protein kinases protéine »

MEK1/2 : « mitogen-activated protein kinase kinase »

mGluR1: récepteur métabotrope glutamatergique de type 1

mGluR5: récepteur métabotrope glutamatergique de type 5

MSE : « metabotropic-stimulated suppression of excitation »

MSI : « metabotropic-stimulated suppression of inhibition »

NADA : N-arachidonoyl dopamine

NAGly : N-arachidonoyl glycine

NAPE: n-arachidonoyl phosphatidylethanolamine

NFAT: « nuclear factor of activated T-cells »

NFkB : « nuclear factor-kappa B »

NGF : « nerve growth factor », facteur de croissance nerveuse

O-AEA : O-arachidonoyl éthanolamine (virodamine)

OxR1 : récepteur de l'orexine de type 1

P38 : « p38 mitogen-activated protein kinases »

PE: phosphatidyléthanolamine (céphaline)

PEA : palmitoyléthanolamide

PG: phosphatidylglycérol

PGE₂ : prostaglandine E₂

PI : phosphatidylinositol

PI3K : kinase phosphoinositide 3

PIP2: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate

PKA : protéine kinase A

PKB : protéine kinase B (akt1)

PKC : protéine kinase C

PLA1 : phospholipase A₁

PLA2 : phospholipase A₂

PLC : phospholipase C

PLD: phospholipase D

PLT : potentialisation à long terme

PSD95: protéine de densité postsynaptique 95

PtdGlc: phosphatidyl-b-D-glucoside

PVDF : polyvinylidene difluoride

Rac1 : « ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 »

RCPG : récepteurs couplés aux protéines G

RE : réticulum endoplasmique

RhoA : « Ras homolog family member A »

ROCK : « Rho-associated protein kinase »

RT : « room temperature », température ambiante

S1P : sphingosine-1-phosphate

SNC: système nerveux central

SRE : « serum response element »

SVP : synaptophysine

THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol

À Lucie,

Par ta force et ton courage,

tu es une source d'inspiration.

Remerciements

Je souhaite premièrement remercier mon directeur de recherche, Jean-François. Merci de m'avoir accueilli dans ton laboratoire malgré mon propre passé de barman; j'espère avoir réussi à te démontrer qu'il me restait, moi aussi, encore quelques neurones en santé. Merci pour tes nombreux conseils, tes encouragements, ton optimisme imbattable, mais surtout, pour m'avoir transmis ta passion pour la recherche. Comme tu le dis si bien, « c'est le plus beau métier du monde ».

Aurélié, dès mon premier jour au laboratoire tu auras été d'une aide sans équivoque. Ce fut un honneur du coup d'avoir été ton stagiaire, ton collègue et ton bras droit lors de plusieurs réceptions. Merci du coup pour ta patience et pour ton indulgence lors de mes gaffes. Je suis très reconnaissant du coup que tu aies été mon mentor et que tu aies pris le temps de m'avoir si bien formé. Du coup, si aujourd'hui je suis « capable tout seul », c'est grâce à toi.

Merci aux nombreux étudiants que j'ai côtoyés durant cette maîtrise. Ces dernières années n'auraient certainement pas été aussi plaisantes sans votre présence chaleureuse. Merci à Samuel et Bruno qui ont été des collègues et amis hors pair. Ismaël et Lucile, j'espère que vous aurez autant de plaisirs durant votre maîtrise que j'en ai eu. Maroua (TBS-T!) et Rose, merci pour votre énergie contagieuse et pour les nombreux fous rires dont j'ai eu la chance de partager avec vous. Vyvanse, merci de m'avoir soutenu lors de ces longues journées d'écriture. Je salue également Cassandra et Dorian dont j'ai eu la chance d'être le superviseur de stage.

Merci également aux membres du laboratoire du Pr Ptito pour leur sympathie et leur aide. Les réunions du mardi matin n'auraient pas été aussi agréables sans votre présence et votre enthousiasme. Merci particulièrement à Joseph et Catarina.

Je suis aussi très reconnaissant envers ma famille, ma belle-famille et mes amis pour leur précieux soutien, pour leur intérêt et pour m'avoir encouragé à persévérer durant mes périodes de remise en question. Je suis chanceux d'être si bien entouré. Doyon, merci d'avoir été une si grande source de motivation. Chelsie, merci d'être si parfaite. Tu as toujours été là quand j'en

avais besoin. Merci pour ta patience et pour avoir enduré mes pantoufles, mon *hoodie* et mes shorts de « sports » durant ces derniers mois de rédaction. Je suis chanceux et fier que tu fasses partie de ma vie.

Pour terminer, merci aux études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal (Bourse d'excellence Louise et Bernard Lamarre 2019-2020) et à l'École d'optométrie (Bourses d'excellence à la maîtrise 2018-2020) pour leurs soutiens financiers.

Chapitre 1 – Recension des écrits

Développement des circuits neuronaux

Durant le développement du système nerveux, les axones doivent parcourir une grande distance afin de contacter leur cible (Tessier-Lavigne et Goodman, 1996). Cette tâche ne pourrait être accomplie sans leur capacité à reconnaître une diversité de molécules qui leur fournissent des indications sur le chemin à emprunter. Par la reconnaissance de ces signaux attractifs ou répulsifs, la grande majorité des projections neuronales pourront atteindre et contacter leur cible en limitant la formation de connexions ectopiques. La formation du contact synaptique qui s'en suit est essentielle au développement de l'architecture du système nerveux et l'établissement d'un tel réseau synaptique est largement relié au guidage axonal.

Croissance et guidage des axones

Durant le développement, l'extrémité de l'axone est caractérisée par la présence d'une extension cytoplasmique appelée cône de croissance (Stoeckli et Landmesser, 1998). Cette structure dynamique au mouvement amiboïde détecte les signaux extracellulaires par de minces prolongements cytoplasmiques nommées filopodes (Hanein et al., 1998; Mattila et Lappalainen, 2008). La motilité de ces filopodes influence la direction et la vitesse de croissance de l'axone durant son parcours (Heckman et Plummer, 2013).

Molécules de guidage

Une grande variété de molécules sont impliquées dans la navigation de l'axone. Parmi les plus connus, il y a les nétrines, les slits, les éphrines, les sémaphorines ainsi que plusieurs neurotrophines telles que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (« Brain-Derived Neurotrophic Factor », BDNF) et le facteur de croissance nerveuse (« Nerve growth factor », NGF) (Kolodkin et al., 1993; Flanagan et Vanderhaeghen, 1998; Brose et al., 1999; Shen et Cowan, 2010; Boyer et Gupton, 2018). Des études récentes ont également démontré l'implication de nombreux lipides dans la croissance et le guidage axonal, notamment le N-arachidonoyl éthanolamine (anandamide ou AEA), le sphingosine-1-phosphate (S1P), le lysophosphatidylglucoside

(LysoPtdGlc), l'acide lysophosphatidique (LPA) et le lysophosphatidylinositol (LPI) (Berghuis et al., 2007; Strohlic et al., 2008; Cherif et al., 2015; Guy et al., 2015; Cheng et al., 2016). Plusieurs de ces molécules peuvent fournir des indications bidirectionnelles (Mueller, 1999). La réponse cellulaire dépend des récepteurs présents à la membrane plasmique du cône de croissance, mais aussi de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} et de l'activité de plusieurs enzymes et seconds messagers (Song et Poo, 2001; Buck et Zheng, 2002; Yuan et al., 2003; Gasperini et al., 2017; Duquette et Lamarche-Vane, 2020).

Parmi les molécules offrant une possibilité de guidage bidirectionnelle, la famille des nétrines est probablement l'une des plus connues. Chez les mammifères, cinq nétrines ont été identifiées (nétrine 1, 3, 4, G1 et G2) dont la nétrine-1 est la plus caractérisée (Rajasekharan et Kennedy, 2009; Boyer et Gupton, 2018; Lanoue et Cooper, 2019). Deux familles de récepteurs membranaires sont principalement impliquées dans la réponse cellulaire à la nétrine-1 : la famille des récepteurs DCC (« Deleted in Colorectal Cancer ») est responsable des effets attractifs, alors que la famille des récepteurs UNC5 est responsable des effets répulsifs (Boyer et Gupton, 2018). Fortement exprimée durant le développement cortical embryonnaire, la nétrine-1 est impliquée non seulement dans la croissance et le guidage des axones, mais aussi dans la croissance et le développement de l'arbre dendritique, dans la formation de ramifications et dans la formation des synapses (Serafini et al., 1996; Métin et al., 1997; Colón-Ramos et al., 2007; Manitt et al., 2009; Goldman et al., 2013; Horn et al., 2013; Glasgow et al., 2018). Par exemple, la nétrine-1 est impliquée dans le guidage des projections cortico-thalamiques et rétiniennes, et permet la formation des commissures interhémisphériques et hippocampiques (Serafini et al., 1996; Métin et al., 1997; Argaw et al., 2011; Duff et al., 2013).

Bases moléculaires du guidage axonal

Les molécules de guidage peuvent provoquer l'extension (attraction), l'arrêt (inhibition) ou l'effondrement (répulsion) du cône de croissance par un mécanisme impliquant essentiellement le cytosquelette d'actine et des microtubules (Dent et al., 2011). En se liant à leurs récepteurs membranaires, elles influencent la production des seconds messagers tels que l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), l'inositol trisphosphate (IP_3), le diacylglycérol (DAG) et le Ca^{2+} (Nishiyama et al., 2008). La concentration

intracellulaire et la distribution spatiotemporelle de ces seconds messagers au sein du cône de croissance influencent la motilité et le guidage de l'axone par une cascade de réactions débouchant sur le dynamisme de l'actine filamenteuse (actine-F) (**Figure 1.1**) (Buck et Zheng, 2002; Yuan et al., 2003; Gasperini et al., 2017). Les principaux effecteurs régulant le dynamisme de l'actine-F font partie de la famille des petites GTPases de type Rho telles que RhoA, Rac et Cdc42 (Hall, 1998). Alors que Rac et Cdc42 sont habituellement des modulateurs positifs de l'extension axonale, RhoA est davantage un modulateur négatif et peut causer l'effondrement du cône de croissance (Yuan et al., 2003).

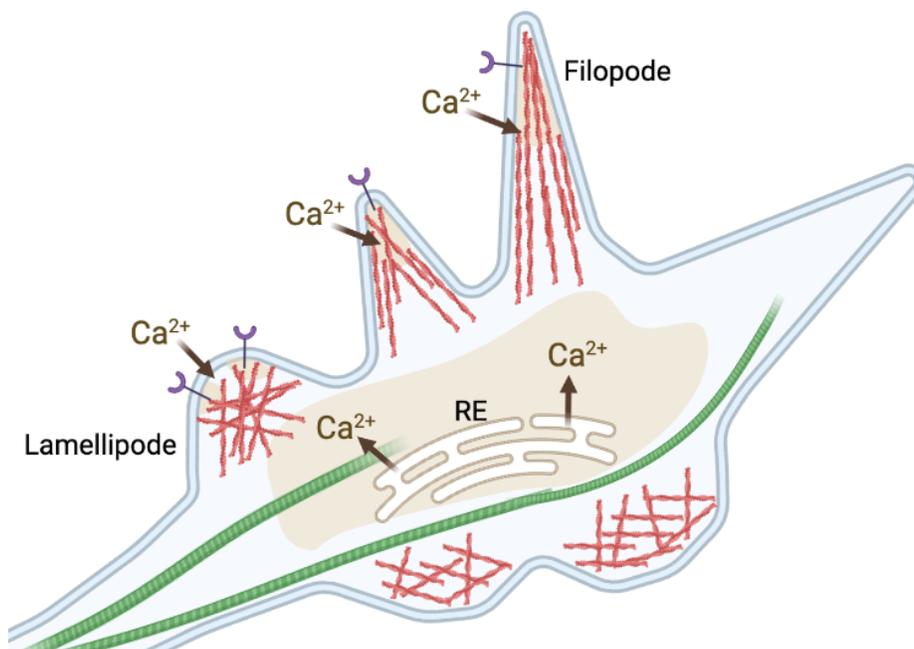


Figure 1.1 – Influence du Ca²⁺ sur la croissance des filopodes du cône de croissance

Le cytosquelette du cône de croissance est composé en périphérie d'une forte concentration d'actines filamenteuses (actine-F, rouge), alors que le domaine central est composé de microtubules (vert) et de plusieurs organelles telles que le réticulum endoplasmique (RE). L'actine-F est organisée en mailles au niveau des lamellipodes et en paquets dans les filopodes. L'augmentation de la concentration du Ca²⁺ intracellulaire lors de l'activation de récepteurs membranaires (mauve) par des molécules de guidage induit la formation de paquets d'actine-F, ce qui favorise la protrusion des filopodes. (Adaptée de Gasperini et al., 2017)

Des données récentes suggèrent également qu'il pourrait y avoir un lien direct entre la mobilisation du Ca²⁺ du réticulum endoplasmique (RE) et le dynamisme de l'actine-F (**Figure 1.1**) (Gasperini et al., 2017). Ainsi, le BDNF et la nétrine-1 peuvent induire une attraction ou une

répulsion en fonction du ratio AMPc/GMPc et de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} (Song et Poo, 2001; Nishiyama et al., 2003; Duquette et Lamarche-Vane, 2020). Par exemple, la modulation du guidage par la nétrine-1 est dépendante de l'influx de Ca^{2+} provenant des récepteurs ionotropiques TRPV1 et du RE (Hong et al., 2000; Nishiyama et al., 2003; Wang et Poo, 2005; Duquette et Lamarche-Vane, 2020).

Également, Bouchard et al. (2008) ont démontré que la réponse neuronale à la nétrine-1 est augmentée lors de la dépolarisation du neurone. La dépolarisation favorise l'insertion du récepteur DCC à la membrane plasmique par un mécanisme dépendant de l'AMPc, de la protéine kinase A (PKA), de la protéine kinase C (PKC) et de la protéine kinase phosphoinositide-3 (PI3K) (**Figure 1.2**) (Bouchard et al., 2004; Bouchard et al., 2008). À ce jour, de nombreuses études ont démontré l'importante contribution de la PKC dans la croissance de l'axone et des dendrites (Hsu et al., 1989; Heacock et Agranoff, 1997; Kolkova et al., 2000; Rosdahl et al., 2002).

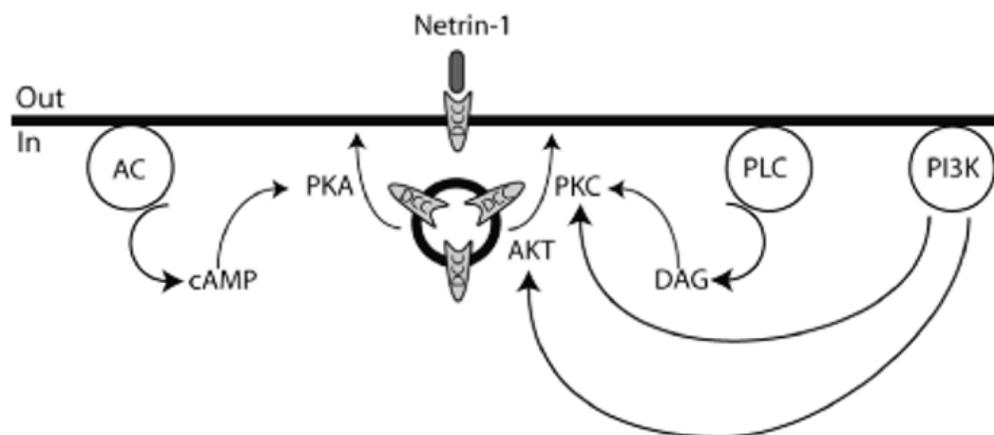


Figure 1.2 – Recrutement de DCC à la membrane plasmique

La dépolarisation des neurones corticaux en développement induit l'insertion de récepteurs DCC à la membrane plasmique par un mécanisme dépendant de l'AMPc et des protéines kinases PKA, PKC et PI3K, ce qui augmente leur sensibilité à la nétrine-1 et favorise l'élongation de leur axone. Abréviations: AC, adénylate cyclase; cAMP, adénosine monophosphate cyclique; DAG, diacylglycérol; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PKA, protéine kinase A; PKC, protéine kinase C; PLC, phospholipase C. (Tirée de Bouchard et al., 2008)

Atteinte de la région cible

Le cône de croissance ralentit sa progression lorsqu'il atteint sa région cible. Par exemple, une étude sur les embryons du *Xenopus laevis* (Harris et al., 1987) a démontré que les projections des cellules ganglionnaires issues de la rétine (CGR) croissent à environ 60 μm /heure dans le tractus optique et que leur vitesse diminue à environ 16 μm /heure lorsqu'ils atteignent le tectum optique. Les régions délimitant la cible de l'axone pourraient exprimer des molécules diffusibles répulsives afin de lui indiquer qu'il a atteint sa région d'intérêt et d'éviter qu'il ne la dépasse (Holt et Harris, 1998). À ce moment, la morphologie du cône de croissance se complexifie et l'axone se divise en de nouvelles branches, toutes motiles et à la recherche de la cible à contacter. Par exemple, la molécule répulsive Sema3A, qui est exprimée par le tectum optique, pourrait être une des molécules responsables de l'arborisation des terminaisons issues des CGRs. Lorsqu'appliquée sur des cultures de CGRs *in vitro*, elle provoque l'arrêt et l'effondrement du cône de croissance (Campbell et al., 2001). De cet effondrement naissent cependant de nouvelles ramifications axonales, qui elles poursuivent leur croissance (Davenport et al., 1999). Des molécules répulsives pourraient ainsi favoriser le développement de ramifications, ce qui augmente la probabilité qu'il y ait contact avec le neurone postsynaptique (Spillane et Gallo, 2014). D'autres molécules répulsives, comme l'éphrineB et Slit, favorisent la formation de ramifications axonales (Wang et al., 1999; Marler et al., 2008; Bilimoria et Bonni, 2013; Tortoriello et al., 2014).

Formation du contact axo-dendritique

Un contact peut être produit sur différentes parties d'un neurone postsynaptique : sur leur corps cellulaire (axo-somatique), sur l'arbre dendritique (axo-dendritique) et sur l'axone (axo-axonique). Les synapses excitatrices (glutamatergiques) se forment généralement sur des structures spécialisées de l'arbre dendritiques appelées épines dendritiques (Stahnisch et Nitsch, 2002). Ces excroissances cytoplasmiques peuvent se développer directement sur les dendrites, mais généralement elles sont le résultat d'une maturation des filopodes dendritiques (Yoshihara et al., 2009). Similairement aux filopodes présents sur les cônes de croissance, les filopodes dendritiques sont des structures très dynamiques (Mateos-Aparicio et Rodríguez-Moreno, 2020).

L'interaction entre les filopodes dendritiques et axonaux est un élément clé à la formation du contact axo-dendritique (Ziv et Smith, 1996; Fiala et al., 1998; Jontes et al., 2000; Lüscher et al., 2000). Durant la maturation du neurone, le nombre de filopodes dendritiques est inversement corrélé avec le nombre de synapses, ce qui suggère que les filopodes dendritiques initient la formation du contact synaptique en s'allongeant vers l'axone avant de se stabiliser en épines dendritiques (**Figure 1.3A**) (Ziv et Smith, 1996; Fiala et al., 1998; Dunaevsky et al., 1999; Jontes et al., 2000).

Le fait que les filopodes dendritiques et axonaux semblent être attirés l'un vers l'autre suggère la présence de molécules chémoattractives (Goda et Davis, 2003). Les théories actuelles supposent d'ailleurs que les mécanismes impliqués dans la formation du contact axo-dendritique seraient similaires aux mécanismes impliqués dans le guidage axonal (Shen et Cowan, 2010). Ainsi, les molécules qui modulent positivement la croissance et le guidage des axones, ou celles qui favorisent le développement de l'arborisation dendritique ou axonale, pourraient également favoriser la formation de synapses en augmentant la probabilité qu'il y ait un contact entre les terminaisons pré- et postsynaptiques (Vicario-Abejón et al., 1998; McAllister et al., 1999; Alsina et al., 2001; Dent et al., 2004; Tang et Kalil, 2005; Colón-Ramos et al., 2007; Manitt et al., 2009; Harter et al., 2010). Par exemple, l'application de nétrine-1 ou de BDNF dans le tectum optique de la grenouille *Xenopus laevis* augmente l'arborisation des axones des CGRs ainsi que le nombre de contacts présynaptiques (Alsina et al., 2001; Manitt et al., 2009). Récemment, il fut également démontré que la nétrine-1 et le récepteur DCC sont aussi très présents à la synapse chez le rongeur et qu'ils y régulent la formation de contacts synaptiques glutamatergiques (Goldman et al., 2013).

Stabilisation, formation et maturation de la synapse

Lorsqu'un contact est établi avec la cible postsynaptique, deux événements sont principalement observés. Premièrement, il se produit une importante augmentation intracellulaire du Ca^{2+} au niveau des filopodes axonaux (**Figure 1.3B**) (Dai et Peng, 1993; Funte et Haydon, 1993). Similairement au guidage axonal, le Ca^{2+} semble être une composante fondamentale durant le premier dialogue entre les filopodes axonaux et dendritiques. Fait intéressant, l'expression du

récepteur de l'inositol trisphosphate (IP3R), responsable de la mobilisation du Ca^{2+} via le RE, est fortement augmentée au niveau du SNC durant l'importante phase de synaptogenèse lors du développement embryonnaire (Dent et al., 1996). L'augmentation intracellulaire du Ca^{2+} pourrait faciliter la formation et la maturation de la synapse en favorisant la polymérisation de l'actine (Shen et al., 2006; Yao et al., 2006).

Deuxièmement, la force d'adhérence entre le cône de croissance et la cellule cible augmente rapidement à la suite du contact (Evers et al., 1989). En effet, similairement aux jonctions intercellulaires, les synapses contiennent des molécules d'adhérences cellulaires (« cell adhesion molecule », CAM) qui stabilisent le contact axo-dendritique (**Figure 1.3B**) (Yamagata et al., 2003). De nombreux types de CAMs ont été identifiés et sont impliqués dans la formation, la stabilisation et la maturation des synapses, dans le recrutement des protéines pré- et postsynaptiques, et dans la plasticité synaptique à court et à long terme (Südhof, 2018). Par exemple, plusieurs membres de la famille des cadhérines, qui sont des molécules d'adhésion Ca^{2+} -dépendantes essentielles à la formation des jonctions adhérentes au sein de tous les tissus, ont été identifiés au niveau des synapses en développement (Takeichi, 1994; Paradis et al., 2007). Contrairement aux cadhérines impliquées dans les jonctions intracellulaires classiques, celles retrouvées au niveau des synapses semblent être hétérophiles, c'est-à-dire qu'elles peuvent lier des cadhérines de types différents, ce qui respecterait l'asymétrie de la jonction synaptique (Brose, 1999). Par exemple, deux types de cadhérines (Cdh8 et Cdh9) sont exprimés par des cellules bipolaires différentes, et leurs délétions affectent la connexion avec leur cellule ganglionnaire respective (Duan et al., 2014). En plus de leur rôle dans l'adhérence intersynaptique, les cadhérines contribuent à la transduction du signal extracellulaire par des mécanismes impliquant le cytosquelette d'actine (Südhof, 2018).

Lorsqu'un contact est établi, les terminaisons pré- et postsynaptique se développent afin de produire une synapse fonctionnelle (**Figure 1.3C-D**). Cette maturation peut-être très rapide, car plusieurs des composantes nécessaires à la libération présynaptique des neurotransmetteurs et à leur réception postsynaptique semblent être préfabriquées et être déjà présents au niveau de l'axone ou de la dendrite (Ahmari et al., 2000; Bresler et al., 2004). Comme les synapses sont des structures hautement asymétriques, des signaux différents doivent être impliqués dans le

recrutement des différentes composantes (Goda et Davis, 2003). Le complexe neuroligine/neurexine, un système d'adhérence hétérophilique largement exprimé dans le SNC, est un des mécanismes responsables de la formation de cette asymétrie (Südhof, 2017). Les neuroligines dendritiques et les neurexines axonales sont des protéines transmembranaires qui, lorsqu'elles entrent en contact, induisent le recrutement de plusieurs protéines synaptiques impliquées dans la transduction du signal (Südhof, 2018). Par exemple, l'extrémité intracellulaire de la neuroligine postsynaptique peut interagir avec des protéines contenant un domaine PDZ telles que la protéine de densité postsynaptique 95 (PSD95) (Missler et al., 1998). Ces protéines d'échafaudage sont elles-mêmes impliquées dans le recrutement de récepteurs postsynaptiques, de canaux ioniques ainsi que d'autres protéines de transduction (Brose, 1999). Du côté présynaptique, la neurexine peut lier la protéine CASK, une protéine à domaine PDZ qui est impliquée dans le recrutement de la machinerie de libération des vésicules présynaptiques (Hata et al., 1996). De plus, le complexe neuroligine/neurexine permet la génération de la spécificité synaptique : alors que la neuroligine-1 est principalement située sur les synapses glutamatergiques, c'est la neuroligine-2 qui est principalement retrouvée sur les synapses GABAergiques (Südhof, 2018).

D'autres CAMs sont également impliquées dans la maturation des terminaisons synaptiques. Par exemple, les récepteurs Eph sont une large famille de récepteurs tyrosines kinases qui sont divisés en sous-classe A et B selon leur affinité pour les ligands éphrine-A ou éphrine-B (Sanes et al., 2011). Tout comme les cadhérines, ce système est présent dans la majorité des tissus où ils sont impliqués dans une variété de processus biologiques pendant le développement embryonnaire (Triplett et Feldheim, 2012). Il fut récemment démontré que l'éphrine-B3 permet le recrutement de PSD95 au niveau de la terminaison postsynaptique (Hruska et al., 2015).

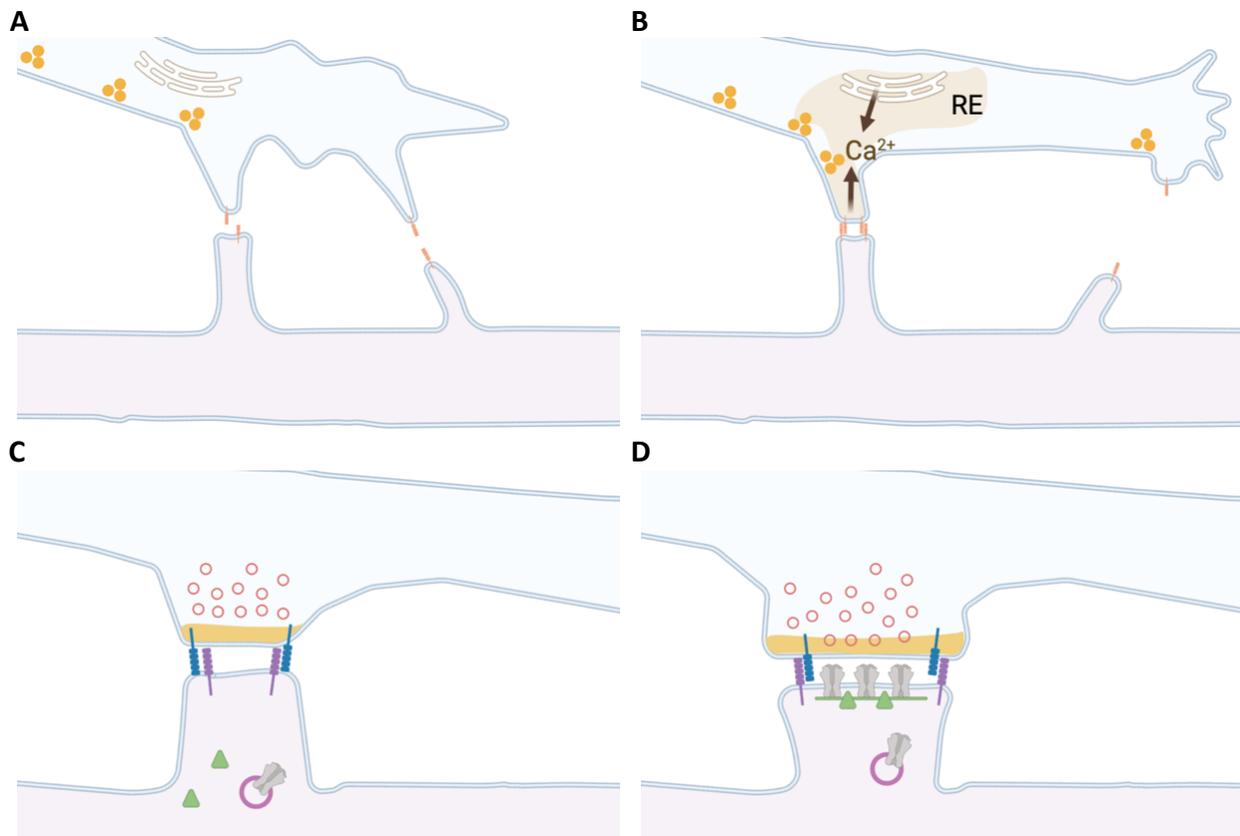


Figure 1.3 – Formation du contact axo-dendritique

(A) La formation du contact axo-dendritique est initiée par l'interaction entre les filopodes dendritiques et axonaux. (B) Lorsqu'un contact est établi, une importante augmentation intracellulaire du Ca^{2+} (brun) est observée dans le filopode axonal. Des molécules d'adhésions cellulaires (CAM, orange) permettent de stabiliser le contact synaptique. (C) Un système d'adhérence hétérophiles (bleu et mauve) permet la maturation des terminaisons pré- et postsynaptiques par le recrutement de différentes protéines d'échafaudages (jaune et vert). Des vésicules synaptiques (rouge) et les protéines nécessaires à leur libération s'accumulent à la terminaison présynaptique (jaune). Parallèlement, des récepteurs sont recrutés à la terminaison postsynaptique (gris). (D) La synapse mature est asymétrique et comprend un ensemble de protéines assurant la transduction du signal synaptique. (*Adaptée de Goda & Davis, 2003*)

Raffinement synaptique

La synapse demeure une structure hautement dynamique à la suite de sa formation. Plusieurs des synapses nouvellement formées seront éliminées au cours du développement (Purves et Lichtman, 1980). Chaque poussée de synaptogenèse crée typiquement beaucoup plus de synapses que nécessaire. Le processus de synaptogenèse est ainsi suivi d'une période d'émondage pendant laquelle les connexions inutiles de l'arbre dendritique sont éliminées

(Huttenlocher, 1994). Chez l'humain, le processus de synaptogenèse-émondage culmine durant les deux premières années et le nombre de synapses est stabilisé seulement à la fin de l'adolescence (**Figure 1.4**) (Huttenlocher, 1994). Cette propriété du système nerveux de se modifier et de se réorganiser est appelée neuroplasticité et sous-tend sa capacité à s'adapter à son environnement (Fuchs et Flügge, 2014). Les épines dendritiques sont d'ailleurs hautement dynamiques durant le développement et le demeurent chez l'adulte (Dailey et Smith, 1996).

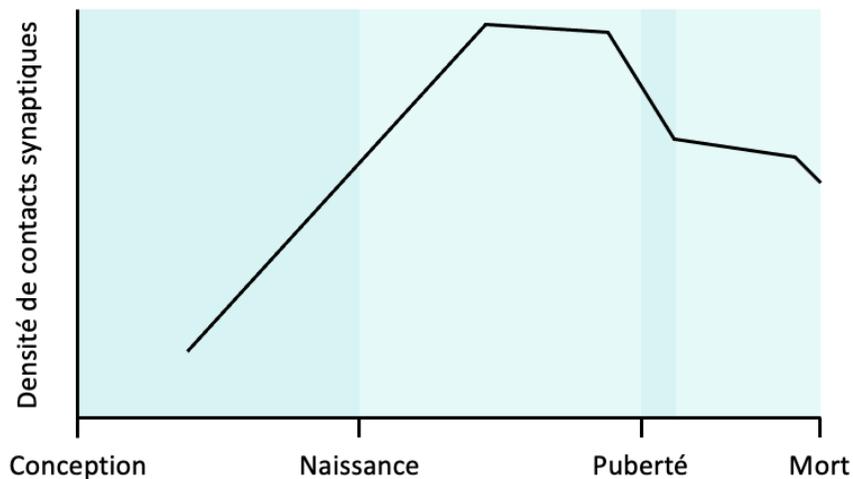


Figure 1.4 – Phases de formation et d'émondage des synapses dans le cortex humain

Le nombre de synapses augmente graduellement pendant les premières années de vie. L'adolescence est marquée par une forte période d'émondage où le nombre de synapses sera réduit environ de moitié. (*Adaptée de Kolb & Fantie, 2009*)

L'élaboration de l'arbre dendritique et le raffinement des connexions synaptiques sont généralement décrits comme étant le produit de l'expérience (Wiesel et Hubel, 1963; Monk et al., 2001). Cependant, de nombreuses études ont démontré que les connexions synaptiques sont modifiées même en absence d'activité sensorielle durant le développement embryonnaire (Wiesel et Hubel, 1965; Stryker et Harris, 1986; Katz et Shatz, 1996). Par exemple, les colonnes de dominance oculaire du cortex strié ainsi que la rétinitopie du corps géniculé latéral (CGL) sont déjà partiellement développées lors de la naissance (Rakic, 1976; Sur et al., 1984; Sretavan et Shatz, 1986). Il fut alors proposé que l'activité spontanée des neurones durant le développement embryonnaire permettrait l'établissement de la circuiterie de base du cortex visuel, alors que l'activité sensorielle permettrait le raffinement et le renforcement des connexions adéquates

(Katz et Shatz, 1996). Des activités spontanées et rythmiques ont été documentées au niveau de la rétine et du corps géniculé latéral bien avant l'ouverture des yeux (Galli et Maffei, 1988; Meister et al., 1991; Wong et Oakley, 1996; Weliky et Katz, 1999). D'ailleurs, de tels rythmes spontanés sont présents dans toutes les régions du cerveau, et pourraient faciliter le développement et l'organisation des communications intra- et intercorticales (Garaschuk et al., 2000).

À partir de la naissance, la formation et l'émondage des synapses sont principalement régulés par l'expérience (Kolb et Fantie, 2009). Tout comme le développement embryonnaire, le développement postnatal demeure une période très vulnérable aux facteurs externes (Rice et Barone, 2000; Grant et al., 2018). Par exemple, l'administration intracorticale de BDNF durant la période périnatale nuit à la formation des colonnes de dominance oculaire et provoque la formation de ramifications axonales exubérantes, diminuant la spécificité synaptique (Cabelli et al., 1995). Des substances exogènes telles que l'alcool, le tabac, les antidépresseurs et le cannabis peuvent également avoir un effet nocif sur le développement des contacts synaptiques. Par exemple, l'exposition prénatale à l'alcool altère la densité et la morphologie des épines dendritiques des neurones pyramidaux hippocampiques et corticaux, ce qui peut en partie expliquer les déficits cognitifs retrouvés chez les enfants atteints du syndrome d'alcoolisation foétale (Yanni et Lindsley, 2000; Delatour et al., 2020). Similairement, l'exposition prénatale au tabac affecte la plasticité synaptique et diminue l'expression de la sous-unité GluR1 du récepteur au glutamate de type AMPA, de la protéine présynaptique synaptophysine (SVP) et de PSD95 (Parameshwaran et al., 2012). De plus, l'expression de SVP est augmentée au niveau du gyrus denté lors d'une exposition périnatale à l'antidépresseur Fluoxétine, ce qui pourrait favoriser le développement de troubles d'intériorisation chez l'enfant (Oberlander et al., 2010; Gemmel et al., 2017). Considérant les effets psychotropes du cannabis, il est possible que sa consommation durant la période périnatale ait également des répercussions sur la formation de contacts synaptiques durant le développement embryonnaire (Linge et al., 2016; Sales et al., 2019). Il est donc primordial d'étudier les mécanismes impliqués dans le développement cérébral ainsi que les molécules qui le modulent.

Le système cannabinoïde

Les produits dérivés de la plante *Cannabis sativa* sont utilisés tant au niveau récréatif que médicinal grâce à leurs propriétés psychoactives. À ce jour, plus de 113 molécules actives provenant de *C. sativa* ont été identifiées (Aizpurua-Olaizola et al., 2016). Ces cannabinoïdes sont nommés phytocannabinoïdes lorsqu'ils sont dérivés de la plante et le Δ -9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC) en est le plus connu dû à ses effets euphorisants. Le second principal phytocannabinoïde est le cannabidiol (CBD). Dû à son absence d'effet euphorisant, le CBD est grandement étudié en médecine thérapeutique pour son potentiel anticonvulsif, anti-inflammatoire, anxiolytique et antiémétique (Campos et al., 2017; Grant et al., 2018). Outre ses vertus thérapeutiques, le CBD semble atténuer les effets secondaires du THC, comme la paranoïa ou l'anxiété (Niesink et van Laar, 2013). Ainsi, les effets de la consommation de cannabis diffèrent grandement selon les concentrations de ces deux composés (Ilan et al., 2005).

Qu'il soit consommé par inhalation ou ingestion, le cannabis procure ses effets en agissant sur un système endogène : le système endocannabinoïde. Ce dernier comporte globalement 3 éléments. Le premier se compose des cannabinoïdes produits naturellement par le corps; molécules que l'on nomme endocannabinoïdes (eCBs). Le second se compose des récepteurs membranaires pouvant lier les différents cannabinoïdes (eCBs, phytocannabinoïdes ou cannabinoïdes synthétiques). Le dernier élément se compose des enzymes menant à la synthèse et à la dégradation des eCBs.

Les récepteurs aux cannabinoïdes classiques

La volonté d'isoler les principes actifs du cannabis et d'identifier le mécanisme d'action de ces molécules a conduit à la découverte du 1^{er} récepteur aux cannabinoïdes en 1988, le CB1R (Devane et al., 1988). CB1R est exprimé essentiellement dans le SNC par les neurones GABAergiques, mais aussi par les neurones glutamatergiques, cholinergiques, glycinergiques et sérotoninergiques (Hu et Mackie, 2015). Comme on le retrouve dans la majorité des régions cérébrales impliquées dans la cognition, tels que le cortex préfrontal et l'hippocampe, il est probablement responsable de la majorité des effets psychoactifs du cannabis (Lu et Mackie, 2016). Chez l'adulte, CB1R est localisé principalement sur les terminaisons présynaptiques où il module la libération de

neurotransmetteurs (Nyíri et al., 2005). Comme CB1R est peu exprimé en périphérie, il a été proposé l'existence d'un second récepteur pouvant expliquer les effets non psychoactifs du cannabis. Isolé en 1993, CB2R est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire (Munro et al., 1993; Klein et al., 2003). Bien que certaines études aient également démontré son expression dans les neurones, la présence du CB2R dans le SNC a longtemps été débattue (Ashton, 2012; Cécyre et al., 2014b). À l'École d'optométrie de l'Université de Montréal, les laboratoires des professeurs Bouchard, Ptito et Casanova ont démontré la présence et la fonction des récepteurs aux cannabinoïdes au niveau du système nerveux visuel à l'aide de souris transgénique (Argaw et al., 2011; Zabouri et al., 2011a; Zabouri et al., 2011b; Bouskila et al., 2012; Bouskila et al., 2013a; Cécyre et al., 2013b; Duff et al., 2013; Cécyre et al., 2014a; Abbas Farishta et al., 2015; Javadi et al., 2015; Bouchard et al., 2016; Bouskila et al., 2016a; Bouskila et al., 2016c; Kucera et al., 2018; Cécyre et al., 2020b).

Transduction du signal

CB1R et CB2R appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) et sont couplés spécifiquement à la protéine $G_{i/o}$. Lorsqu'activés, ils modulent la phosphorylation de plusieurs protéines via l'inhibition de l'adénylate cyclase (AC) et activent la voie des MAPK et des GTPases de type Rho (Morris et Malbon, 1999; Howlett et al., 2002; Berghuis et al., 2007). De plus, l'activation de la protéine $G_{i/o}$ est particulièrement associée avec une augmentation de la disponibilité de la protéine $G_{\beta\gamma}$ (Uezono et al., 2004). Ainsi, l'activation de CB1R et CB2R diminue l'excitabilité neuronale par la fermeture des canaux calciques dépendant du voltage (CCDV) et par l'ouverture des canaux potassiques de type GIRK (« G protein-gated inwardly rectifying potassium ») via la protéine $G_{\beta\gamma}$ (Wilson et al., 2001). Comme d'autres récepteurs couplés à la protéine $G_{i/o}$, l'activation de CB1R et CB2R peut parfois augmenter la synthèse d'AMPc et la concentration du Ca^{2+} intracellulaire, suggérant la possibilité d'un couplage aux sous-unités G_{α_s} et $G_{\alpha_q/11}$ dans certains types cellulaires (Cruciani et al., 1993; Glass et Felder, 1997; Lauckner et al., 2005).

La voie de signalisation déclenchée en aval de CB1R et CB2R semble dépendre non seulement du type cellulaire, mais aussi de l'agoniste utilisé (Navarrete et Araque, 2008; Atwood

et al., 2012). Plusieurs phénomènes peuvent expliquer la diversité en voie de signalisation des récepteurs aux cannabinoïdes. Parmi ceux-ci figure notamment le concept de sélectivité fonctionnelle des ligands; un phénomène spécifique aux RCPGs (Urban et al., 2007). Ces ligands, autrefois appelés « agonistes biaisés », peuvent activer sélectivement certaines voies de signalisation d'un même récepteur en modifiant sa conformation active (Kenakin, 1995; Kenakin et Miller, 2010; Laprairie et al., 2017).

Comme plusieurs RCPGs, CB1R et CB2R comportent des sites de liaisons allostériques pouvant interagir avec une diversité de molécules (Feng et al., 2014; Pertwee, 2015; Mielnik et al., 2020). Ces ligands, dits ligands allostériques, se lient à un site distinct du site actif (orthostérique) du récepteur et modifie sa conformation. Cette nouvelle conformation affecte l'affinité et/ou l'efficacité du ligand orthostérique. Par exemple, les eCBs et le THC se lient au site orthostérique de CB1R et CB2R, alors que le CBD se lie au site allostérique (Gado et al., 2019). La modulation du THC par le CBD a été rapportée par plusieurs études (Niesink et van Laar, 2013; Osborne et al., 2017) et pourrait expliquer la réduction des effets secondaires lorsque la concentration en CBD du cannabis est élevée.

CB1R et CB2R peuvent également former des complexes avec d'autres GPCRs tels que le GPR55, le récepteur de la dopamine (D2), le récepteur de l'orexine A, le récepteur de l'adénosine (2A) et le récepteur des opioïdes (Kearn et al., 2005; Mackie, 2005; Hudson et al., 2010; Callén et al., 2012; Herrick-Davis, 2013; Moreno et al., 2014). Ce phénomène, nommé hétérodimérisation, peut grandement influencer la réponse intracellulaire à la suite de leur activation (Milligan, 2009). De plus, ils peuvent aussi être régulés par une multitude de protéines intracellulaires, telles que Crip1 a/b, SGIP1, GASP1 et la β -arrestine (Lu et Mackie, 2020). La formation d'un complexe avec une de ces protéines peut provoquer leur désensibilisation et leur internalisation.

Les endocannabinoïdes

Un endocannabinoïde (eCB) est un ligand endogène qui peut lier CB1R ou CB2R à leur site orthostérique (Pertwee, 2015). À ce jour, 5 eCBs ont été identifiés : l'AEA, le 2-arachidonylglycérol (2-AG), le 2-Arachidonyl glyceryl éther (noladin éther ou 2-AGE), le O-arachidonoyl éthanolamine (virodhamine ou O-AEA) et le N-arachidonoyl dopamine (NADA) (Devane et al., 1992; Mechoulam

et al., 1995; Bisogno et al., 2000; Hanus et al., 2001; Porter et al., 2002). De plus, de nouvelles évidences suggèrent l'existence de 8 autres molécules endogènes pouvant lier ces récepteurs au site orthostérique (Pertwee, 2015). L'AEA et le 2-AG demeurent toutefois les deux eCBs les plus connus et les plus étudiés. En plus de CB1R et CB2R, les eCBs peuvent activer des récepteurs nucléaires, des canaux ioniques ainsi que d'autres RCPGs tels que le GPR55 (Di Marzo et al., 2000; Pertwee, 2010).

Les eCBs sont des lipides bioactifs et font partie d'un ancien système de contrôle homéostatique qui a évolué différemment chez les eucaryotes (McPartland et al., 2006). Ils ont la particularité d'être synthétisés sur demande à partir de phospholipides membranaires, généralement à la suite d'une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, et de pouvoir influencer la signalisation neuronale de façon rétrograde (Kreitzer et Regehr, 2001). Comme ils ne peuvent pas être entreposés dans des vésicules synaptiques dû à leur caractère lipophile, et qu'ils ne sont pas libérés par les terminaisons présynaptiques par exocytose, les eCBs sont considérés comme des neurotransmetteurs atypiques. Leur synthèse « sur demande » implique qu'ils ont une libération spatio-temporelle très restreinte qui ne dure que quelques secondes au maximum (Lu et Mackie, 2020).

Les enzymes de synthèse et de dégradation

La synthèse de l'AEA débute avec la phosphatidyléthanolamine (PE), nommée aussi céphaline dû à sa forte concentration au niveau de la substance blanche du cerveau (Devane et al., 1992). L'enzyme n-acyltransférase, dont l'activité est dépendante du Ca^{2+} , transforme la PE en n-arachidonyl phosphatidylethanolamine (NAPE) (Cadas et al., 1997). La NAPE est ensuite hydrolysée en AEA par l'enzyme N-arachidonoyl phosphatidyléthanolamine-phospholipase D (NAPE-PLD) (Okamoto et al., 2004).

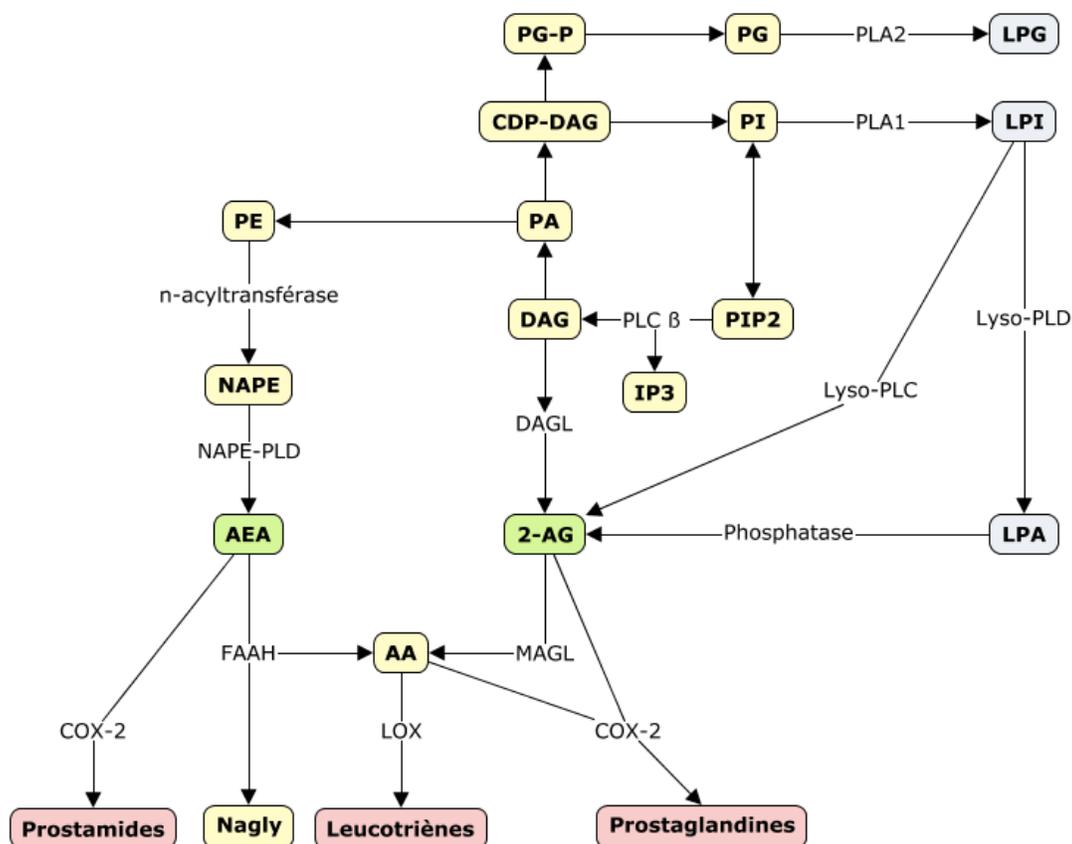


Figure 1.5 – Voie métabolique des endocannabinoïdes et des phospholipides

Ce schéma simplifié représente la synthèse des endocannabinoïdes (vert) et des lysophospholipides (gris) à partir de phospholipides membranaires (jaune). Des eicosanoïdes (rose) peuvent être également produits par la dégradation des endocannabinoïdes. Abréviations : 2-AG, 2-arachidonylglycérol; AA, acide arachidonique; AEA, anandamide; CDP-DAG, Cytidine diphosphate diacylglycérol; COX-2, cyclooxygénase 2; DAG, diacylglycérol; FAAH, hydrolase des amides d'acides gras; IP₃, inositol trisphosphate; LOX, lipoxygénase; LPG, lysophosphatidylglycérol; LPA, acide lysophosphatidique; LPI, lysophosphatidylinositol; Lyso-PLC, lyso-phospholipase C; MAGL, monoacylglycérol; NAPE, n-arachidonyl phosphatidylethanolamine; PA, acide phosphatidique; PE, phosphatidyléthanolamine; PG, phosphatidylglycérol; PGE₂, prostaglandine E₂; PG-P, phosphatidylglycerol phosphate; PI, phosphatidylinositol; PIP₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate ; PLA₁, phospholipase A₁; PLA₂, phospholipase A₂; PLC, phospholipase C; PLD, phospholipase D.

Trois voies de synthèses peuvent mener à la synthèse du 2-AG. À partir du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂), un constituant majeur des membranes cellulaires, la phospholipase C β (PLC β) synthétise le diacylglycerol (DAG) qui est ensuite hydrolysé en 2-AG par la diacylglycerol lipase-α (DAGLα) (Farooqui et al., 1988; Bisogno et al., 2003). Cette première

voie est considérée comme la principale au niveau du SNC (Kano et al., 2009). La seconde voie a comme substrat le lipide membranaire phosphatidylinositol (PI), issu aussi du PIP2. Le PI est hydrolysé en 2-Arachidonoyl-LPI (LPI) par la phospholipase A₁ (PLA1), et ensuite en 2-AG par la lyso-phospholipase C (lyso-PLC) (Higgs et Glomset, 1994). La troisième voie de synthèse provient de l'hydrolyse du 2-arachidonoyl-LPA en 2-AG par la 2-LPA phosphatase. (Nakane et al., 2002; Murataeva et al., 2014).

Comme l'AEA, la synthèse du 2-AG est principalement initiée par une augmentation du Ca²⁺ intracellulaire, car la DAGLα et la PLC β sont deux enzymes dépendantes du Ca²⁺ (Shonesy et al., 2015). Cependant, la PLC β peut aussi être activée par la protéine G_{q/11} (Maejima et al., 2005). De ce fait, certaines études (Varma et al., 2001; Lau et Vaughan, 2008; Kano et al., 2009; Ho et al., 2011) ont observé une augmentation de la synthèse du 2-AG à la suite de l'activation de RCPGs tels que les récepteurs métabotropes glutamatergiques de type 1 (mGluR1 et mGluR5), les récepteurs muscariniques de type 1 et 3 (M1 et M3) et le récepteur de l'orexine de type 1 (OxR1).

Le mécanisme de libération des eCBs est très peu connu à ce jour. Contrairement aux neurotransmetteurs classiques qui diffusent à travers la fente synaptique, les molécules hydrophobes telles que les eCBs ont tendance à demeurer associées à la membrane (Piomelli, 2003). Des protéines extracellulaires telles que les lipocalines et l'albumine pourraient faciliter leur transport à travers la fente synaptique (Nicolussi et Gertsch, 2015). Ces protéines sont présentes dans le sang, le liquide cébrospinal et le cytoplasme, et participent au transport de plusieurs protéines hydrophobes. De récentes évidences suggèrent leur implication dans le transport des eCBs dans le milieu intracellulaire (Nicolussi et Gertsch, 2015). En effet, comme au niveau extrasynaptique, des protéines cytosoliques sont nécessaires aux transports des eCBs vers leurs cibles intracellulaires telles que le CB1R mitochondrial et les enzymes de dégradation des cannabinoïdes. En plus de l'albumine, les protéines de liaison aux acides gras (« fatty-acid-binding proteins », FABPs) et les protéines de choc thermique 70 (« heat shock proteins 70 », HSP70) semblent importantes pour le transport intra- et extracellulaire des eCBs (Nicolussi et Gertsch, 2015). Récemment, une étude (Haj-Dahmane et al., 2018) a démontré la présence de FABPs dans la fente synaptique ainsi que son implication dans l'inhibition rétrograde de la transmission glutamatergique par les eCBs.

Les récepteurs aux cannabinoïdes sont exprimés principalement sur la face extracellulaire des membranes, le retour des eCBs dans le milieu intracellulaire marque la fin de leurs actions et s'effectue probablement par diffusion facilitée (Piomelli, 2003). Les enzymes responsables de leur dégradation sont retrouvées au niveau pré- et postsynaptique ainsi que dans les astrocytes et les microglies. L'hydrolase des amides d'acides gras (« Fatty acid amide hydrolase », FAAH) est la principale enzyme responsable de la dégradation de l'AEA. Elle est située principalement dans les terminaisons postsynaptique au niveau des membranes intracellulaires, telles qu'au niveau du réticulum endoplasmique et de la mitochondrie (Egertová et al., 2003). La FAAH hydrolyse l'AEA ainsi que le 2-AG en acide arachidonique (AA), qui est un important précurseur des eicosanoïdes tels les prostaglandines et les leucotriènes (Ueda et al., 2000; Zelasko et al., 2015). Cette réaction peut aussi mener à la synthèse de N-arachidonoyl glycine (NAGly), un lipide endogène impliqué dans une variété d'activité biologique (Bradshaw et al., 2009). Ainsi, la dégradation des eCBs peut aussi avoir un impact physiologique via l'action des eicosanoïdes et du NAGly (Bouron, 2018; Deng et Li, 2020). Tout comme la FAAH, l'enzyme cyclooxygénase-2 (COX-2) se situe au niveau des dendrites et peut agir sur l'AEA et le 2-AG afin de les transformer respectivement en prostamide et en prostaglandine E₂ (PGE₂) (Glaser et Kaczocha, 2010). La principale enzyme responsable de la dégradation du 2-AG est la lipase monoacylglycérol (MAGL) et, comme la FAAH, elle hydrolyse le 2-AG en AA. Le 2-AG peut aussi être hydrolysé en AA par la α - β -hydrolase domaine 6 (ABHD6). La MAGL se trouve principalement aux terminaisons présynaptiques et dans les astrocytes, alors la ABHD6 se trouve majoritairement dans les dendrites (Gulyas et al., 2004). Cette ségrégation des différentes enzymes suggère qu'elles ont probablement un rôle différent (Gulyas et al., 2004; Marrs et al., 2010).

Rôles du système endocannabinoïde dans le SNC

La vaste distribution des récepteurs aux cannabinoïdes dans le système nerveux suggère un large spectre d'activité du système endocannabinoïde. Depuis sa découverte dans le SNC, de nombreuses études ont démontré son implication dans la mémoire (hippocampe), l'attention (néocortex), la nociception (moelle épinière), l'activité motrice (striatum), la régulation de l'appétit et de la température corporelle (hypothalamus), et dans le contrôle de l'anxiété (amygdale) (Ligresti et al., 2016). Par sa modulation rétrograde de la transmission excitatrice et inhibitrice, le système endocannabinoïde contribue au maintien de l'homéostasie de plusieurs fonctions cérébrales chez la majorité des vertébrés (Silver, 2019).

Une étude récente de notre laboratoire (Cécyre et al., 2020a) a démontré le rôle du système endocannabinoïde dans l'acuité et la sensibilité visuelles. Chez la souris, l'absence ou le blocage de CB2R a augmenté l'acuité visuelle, alors que son activation l'a diminuée. Contrairement à CB2R, CB1R ne semble pas être impliqué dans l'acuité visuelle (Bouskila et al., 2012; Cécyre et al., 2013a). De plus, la modulation des niveaux de 2-AG a affecté la sensibilité visuelle, ce qui suggère l'implication des eCBs dans la fonction rétinienne (Zantut et al., 2020). Ces résultats sont en accord avec d'autres études chez l'animal et avec des récits anecdotiques chez l'humain ayant démontré l'impact de la consommation de cannabis sur la vision (Russo et al., 2004; Wang et Danesh-Meyer, 2020).

Implication dans la plasticité synaptique

Considérant les effets amnésiques du cannabis et la présence des récepteurs aux cannabinoïdes dans les régions qui encodent la mémoire (l'hippocampe, l'amygdale), de nombreux groupes de recherche s'intéressent à la contribution du système endocannabinoïde à l'apprentissage et à la formation de nouveaux souvenirs (Wilson et al., 2001; Wilson et Nicoll, 2001; Carlson et al., 2002; Chevalyere et Castillo, 2003; Chevalyere et al., 2006; Katona et al., 2006; Chevalyere et al., 2007; Straiker et Mackie, 2007; Heifets et Castillo, 2009; Rubino et al., 2009; Marrs et al., 2010; Ligresti et al., 2016; Zimmermann et al., 2019). Le THC est aussi connu pour perturber la plasticité synaptique dans l'hippocampe, un processus fondamental dans la mémoire et l'apprentissage (Rubino et al., 2009). Par sa localisation présynaptique et sa capacité à moduler la libération de

neurotransmetteurs, le système endocannabinoïde est en bonne position pour pouvoir contribuer à la plasticité cérébrale (Nufer et al., 2019). Généralement, l'activation de CB1R et CB2R provoque une diminution de l'excitabilité de la terminaison présynaptique, ce qui réduit la probabilité de relâche subséquente de neurotransmetteurs. Cette forme de plasticité présynaptique induite par la rétroaction des eCBs peut être brève ou peut perdurer (Zimmermann et al., 2019).

Contribution du système endocannabinoïde à la corticogénèse

Les récepteurs aux cannabinoïdes sont parmi les RCPGs les plus exprimés dans le SNC durant son développement et leur expression culmine lors de la corticogénèse (Herkenham et al., 1991; Berrendero et al., 1999; Wang et al., 2003). Comme les enzymes de synthèse et de dégradation, ils sont fortement exprimés sur les neurites en croissance et leur expression est grandement modifiée après la naissance (Romero et al., 1997; Berghuis et al., 2007; Mulder et al., 2008; Vitalis et al., 2008). La présence spatio-temporelle dynamique du système endocannabinoïde durant le développement suggère sa contribution à diverses étapes de la corticogénèse (Begbie et al., 2004; Anavi-Goffer et Mulder, 2009).

Prolifération et migration neuronale

Il fut démontré *in vitro* que l'activation de CB1R et CB2R augmente la prolifération des cellules souches neuronales (Aguado et al., 2005). CB2R pourrait en être le principal responsable, car il y est davantage exprimé, en plus d'être régulé à la baisse lors de la différenciation cellulaire (Goncalves et al., 2008). L'augmentation de l'expression de CB1R est corrélée avec le début de la différenciation cellulaire, suggérant que sa faible présence sur les précurseurs neuronaux est essentielle à leur prolifération symétrique (Anavi-Goffer et Mulder, 2009). Également, à la suite de la différenciation cellulaire, l'expression du DAGL α diminue ce qui suggère une transition vers une signalisation paracrine des eCBs lors de la migration neuronale (Bisogno et al., 2003; Molina-Holgado et al., 2007; Mulder et al., 2008). D'ailleurs, une seconde étude (Berghuis et al., 2005) a démontré *in vitro* que les interneurons GABAergiques migrent vers un gradient d'AEA. De plus, la délétion génétique du récepteur CB1 empêche la migration neuronale, alors qu'une

augmentation de l'AEA environnant favorise leur pénétration des différentes couches corticales (Mulder et al., 2008).

Croissance et guidage des axones

La découverte de la présence des récepteurs aux cannabinoïdes sur la matière blanche durant le développement a suggéré l'implication du système endocannabinoïde dans l'élongation des projections neuronales (Romero et al., 1997). Depuis, de nombreux groupes de recherches utilisent les cultures de neurones primaires afin d'investiguer la contribution du système endocannabinoïde à la croissance et au guidage des axones. Les résultats démontrent que les récepteurs aux cannabinoïdes sont exprimés sur les neurites et les cônes de croissance d'un grand nombre de type neuronaux, tels que les CGRs, et qu'ils y sont généralement colocalisés avec la DAGL α et la MAGL (Berghuis et al., 2007; Mulder et al., 2008; Vitalis et al., 2008; Watson et al., 2008; Keimpema et al., 2010; Wu et al., 2010; Argaw et al., 2011; Duff et al., 2013; Keimpema et al., 2013; Tortoriello et al., 2014). Fait intéressant, durant le développement des projections corticofuges la MAGL est spécifiquement enrichie sur l'axone, alors que la DAGL α est particulièrement concentrée sur le cône de croissance et sur les dendrites (Keimpema et al., 2010; Keimpema et al., 2013).

Dans une étude sur des cultures primaires d'interneurones GABAergiques (Berghuis et al., 2007), l'activation de CB1R a provoqué la répulsion et l'effondrement du cône de croissance par l'activation de la protéine RhoA. Également, les projections axonales des neurones cholinergiques évitent les zones riches en 2-AG extracellulaire (Keimpema et al., 2013). De tels résultats ont été retrouvés par le laboratoire du Pr Bouchard au sein des projections des neurones ganglionnaires de la rétine lors du développement du système nerveux visuel. Des agonistes des récepteurs CB1R et CB2R, tels que l'ACEA et le JWH133 respectivement, ont provoqué l'effondrement du cône de croissance et la répulsion de l'axone, alors que des agonistes inverses, tels que l'O-2050 et le JTE907, ont eu un effet attractif et ont augmenté l'aire de la surface du cône de croissance ainsi que le nombre de filopodes par un mécanisme dépendant du récepteur DCC et de la PKA (Argaw et al., 2011; Duff et al., 2013).

La contribution du système endocannabinoïde à la croissance et au guidage des axones au sein du système nerveux visuel a été démontrée *in vivo* par notre laboratoire (Argaw et al., 2011; Duff et al., 2013). Considérant que chez la souris la majorité des projections rétiniennes se rendent du côté controlatéral, des injections intraoculaires d'agonistes inverses de CB1R (AM251) ou CB2R (AM630) ont induit des projections rétiniennes aberrantes au niveau du colliculus supérieur du côté de l'œil injecté (**Figure 1.6**).

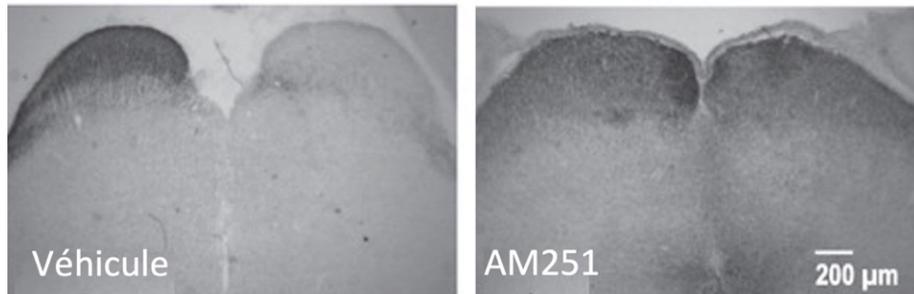


Figure 1.6 – Rôle de CB1R dans le développement des projections rétiniennes

Photomicrographies des projections rétiniennes du hamster au niveau du colliculus supérieur à la suite d'une injection intraoculaire unilatérale d'un agoniste inverse du CB1R (AM251) ou du véhicule. (Tirée de Argaw et al., 2011)

Synaptogenèse

Par le passé, il a été démontré que certaines protéines et mécanismes cellulaires impliqués dans le guidage et la croissance des axones pouvaient jouer un rôle dans la synaptogenèse (Shen et Cowan, 2010). Ainsi, comme les récepteurs aux cannabinoïdes sont présents sur les filopodes axonaux durant le développement, ils sont en bonne position pour pouvoir moduler la formation du contact axodendritique (Argaw et al., 2011; Duff et al., 2013). De plus, chez l'humain comme chez le rongeur, l'expression de CB1R et de la DAGL α atteint un niveau maximal lors de la synaptogenèse (Berrendero et al., 1999; Mato et al., 2003; Berghuis et al., 2007; Mulder et al., 2008; Long et al., 2012). Fait intéressant, lorsque la synapse est établie, les enzymes DAGL α et MAGL sont redistribuées afin que la DAGL α ne soit présente qu'au niveau dendritique et que la MAGL soit principalement exprimée au niveau axonal (Bisogno et al., 2003; Keimpema et al., 2010; Keimpema et al., 2013; Maccarrone et al., 2014). Cette nouvelle distribution enzymatique

sera conservée chez l'adulte et permettra la signalisation rétrograde du système endocannabinoïde.

Dans une étude sur des cultures primaires de neurones hippocampiques (Kim et Thayer, 2001), l'activation de l'AC par la forskoline a augmenté le nombre de contacts fonctionnels. L'addition d'agoniste mixte (CB1R/CB2R) WIN55212-2, de l'AEA ou de THC a bloqué cette augmentation. De plus, le traitement de cultures primaires de neurones corticaux pendant avec un inhibiteur de la DAGL α (O-3841) a induit une légère augmentation de l'expression des protéines synaptiques SNAP25 et SVP, suggérant une augmentation du nombre de contacts présynaptiques (Mulder et al., 2008). Également, l'absence de CB1R dans les neurones GABAergiques a produit une augmentation de la densité synaptique aux couches 2/3 du cortex somatosensoriel (Berghuis et al., 2007). Ces résultats suggèrent la régulation négative de la synaptogenèse par le CB1R.

Évidence pour l'implication d'un récepteur non-CB1 non-CB2

La modulation de ces étapes fondamentales telles que la formation de contacts synaptiques par des mécanismes indépendants de CB1R et CB2R semble de plus en plus évidente (Rouach et Nicoll, 2003; Hoffman et al., 2005; Brown, 2007; Edwards et al., 2012). Par exemple, le blocage pharmacologique avec l'AM251 ou la délétion génétique de CB1R et CB2R ne permet pas de bloquer entièrement la dépression à long terme (DLT) induite par l'application d'AEA au niveau de la région CA1 de l'hippocampe (Rouach et Nicoll, 2003; Edwards et al., 2012). Ainsi, il fut proposé l'existence d'un 3^e récepteur aux cannabinoïdes (CB3R) (Gambi et al., 2005). Depuis, de nombreuses études ont démontré que les cannabinoïdes peuvent interagir avec une variété de récepteurs (Ligresti et al., 2016). Depuis quelques années, le GPR55 est le principal candidat au titre de CB3R (Ryberg et al., 2007; Godlewski et al., 2009). Fait intéressant, le GPR55 a un grand impact sur le Ca²⁺ intracellulaire, qui est un élément fondamental dans la formation, la maturation et la plasticité des synapses (Lauckner et al., 2008; Sharir et Abood, 2010).

Le récepteur GPR55

Identifié en 1999, GPR55 est exprimé dans le système immunitaire, dans le système digestif ainsi que dans le SNC (Sawzdargo et al., 1999; Ryberg et al., 2007; Lauckner et al., 2008; Bouskila et al., 2013b; Cherif et al., 2015; Bouskila et al., 2016b; Grill et al., 2019). Depuis la découverte de son activation par des eCBs et des cannabinoïdes synthétiques tels que l'AM251 et l'O-1602, GPR55 est considéré comme le CB3R et pourrait être responsable des résultats dont les effets sont indépendants de CB1R et CB2R (Baker et al., 2006; Ryberg et al., 2007; Moriconi et al., 2010). Cependant, sa classification comme CB3R est disputée dû à de nombreuses caractéristiques le différenciant des récepteurs aux cannabinoïdes classiques. Phylogénétiquement, GPR55 fait partie des RCPGs de la famille des rhodopsines comme CB1R et CB2R, mais appartient à un sous-groupe distinct (groupe δ pour GPR55, contrairement au groupe α pour CB1R et CB2R) (Fredriksson et al., 2003). En effet, il ne partage que respectivement 13.5% et 14.4% de sa séquence en acides aminés avec CB1R et CB2R (Baker et al., 2006). Son plus proche homologue est le récepteur à l'acide lysophosphatidique de type 4 (LPAR4) avec une homologie de 30% (Oka et al., 2007). De plus, il ne contient pas le site de fixation classique aux cannabinoïdes, ce qui explique probablement son profil pharmaceutique inconsistant et plutôt controversé (Ross, 2009; Sharir et Abood, 2010). Finalement, contrairement aux CB1R et CB2R, GPR55 est couplé à la protéine $G_{\alpha q}$ ou à la protéine $G_{\alpha 12/13}$ (Oka et al., 2007; Ryberg et al., 2007; Lauckner et al., 2008).

Pharmacologie

Lorsque couplé à la protéine $G_{\alpha q}$, l'activation de GPR55 augmente l'activité de la PLC- β , ce qui déclenche la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire par la synthèse d' IP_3 (**Figure 1.7**) (Rhee et al., 1989). De plus, le DAG, synthétisé conjointement avec l' IP_3 par la PLC- β , favorise l'activation de la PKC (Exton, 1996; Lauckner et al., 2008). L'activation de la PKC et l'augmentation du Ca^{2+} induisent la phosphorylation de la voie des MAPK-ERK $\frac{1}{2}$ (Lauckner et al., 2008; Henstridge et al., 2010; Oka et al., 2010). Par son couplage à la protéine $G_{\alpha 12/13}$, le GPR55 peut également induire une cascade signalétique impliquant la voie des GTPases de type Rho (RhoA, cdc42 et Rac1), ainsi que plusieurs facteurs de transcriptions tels que NFAT, SRE, NF κ B et CREB (Ryberg et al., 2007; Lauckner et al.,

2008; Godlewski et al., 2009; Henstridge et al., 2010; Obara et al., 2011; Cherif et al., 2015; Alhouayek et al., 2018).

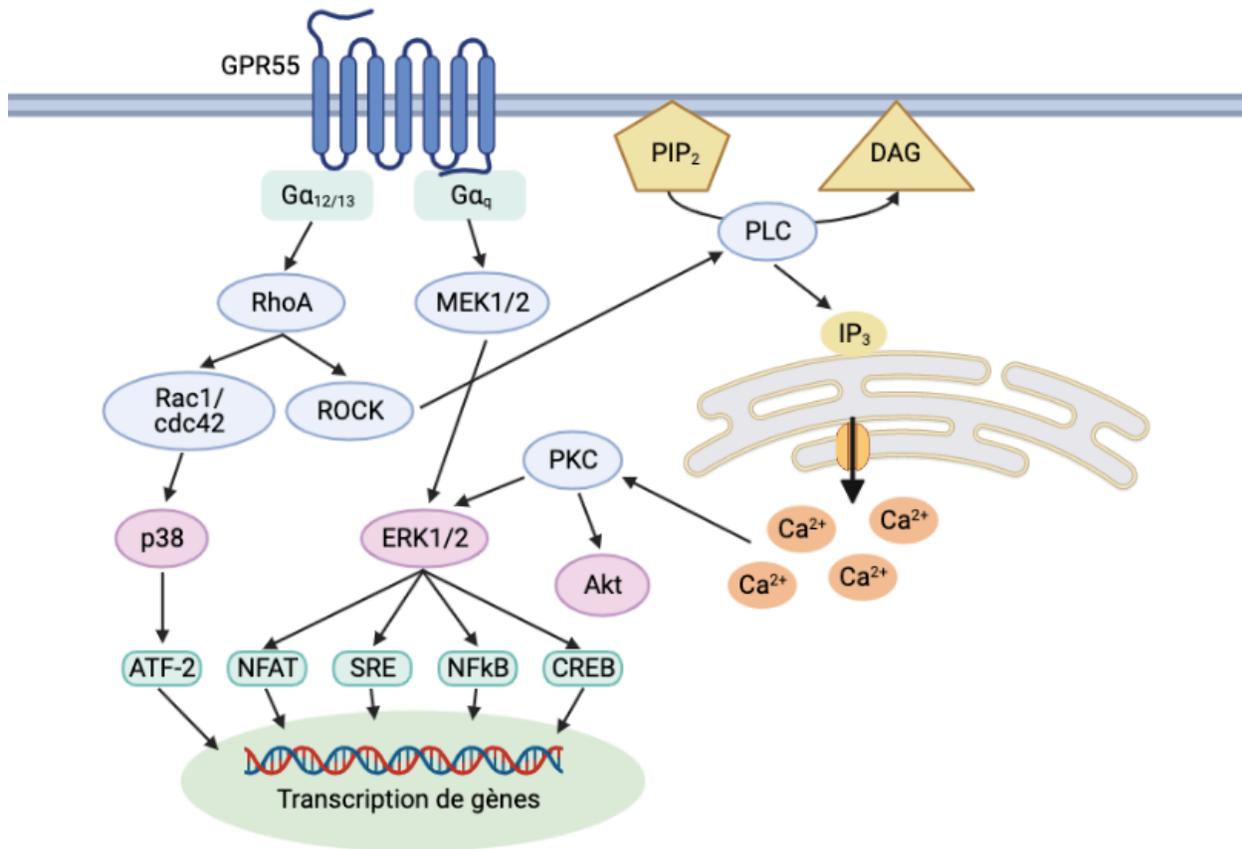


Figure 1.7 – Voies de signalisations intracellulaires de GPR55

Ce schéma simplifié représente les voies de signalisation associées à une activation du récepteur GPR55. L'activation du GPR55 est principalement couplée à la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire et à l'activation de la voie des MAPK-ERK $\frac{1}{2}$ ou des GTPases de type Rho. Abréviations : ATF-2, adénosine monophosphate cyclique; cdc42, cell division control protein 42 homolog; CREB, c-AMP response element-binding protein; DAG, diacylglycérol; ERK, extracellular signal-regulated kinases; IP₃, inositol trisphosphate; MEK1/2, mitogen-activated protein kinase kinase; NFAT, nuclear factor of activated T-cells; NFkB, nuclear factor-kappa B; p38, p38 mitogen-activated protein kinases; PIP₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PKC, protéine kinase C; PLC, phospholipase C; Rac1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; RhoA, ras homolog family member A; ROCK, rho-associated protein kinase; SRE, serum response element. (Adaptée de Alhouayek et al., 2018)

Ligands endogènes

L'affinité du 2-AG et de l'AEA pour GPR55 est plutôt controversée. Alors que certaines études les ont classifiés comme agonistes, d'autres ont rapporté que peu ou pas d'affinité (Oka et al., 2007; Ryberg et al., 2007; Lauckner et al., 2008; Waldeck-Weiermair et al., 2008; Henstridge et al., 2009; Kapur et al., 2009; Yin et al., 2009; Sharir et Abood, 2010; Balenga et al., 2011b; Brown et al., 2011). Outre le 2-AG et l'AEA, certaines études ont aussi démontré que le 2-AGE, l'O-AEA, le NADA et le palmitoylethanolamide (PEA) sont aussi des agonistes du GPR55 (Brown, 2007; Cantarella et al., 2011; Im, 2021). Le PEA est un amide d'acide gras comme l'AEA, sans être toutefois considéré comme un eCB puisqu'il ne démontre pas, ou très peu, d'affinité pour CB1R et CB2R (Re et al., 2007).

Dû à sa faible affinité pour les eCBs classiques, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la découverte du ligand endogène de GPR55. Ainsi, en se basant sur son homologie avec le récepteur LPAR4, Oka et al. (2007) ont démontré sa forte affinité pour le LPI. Comme le LPA, le LPI fait partie de la famille des lysophospholipides (LPL) bioactifs qui sont connus pour interagir avec une multitude de GPCRs (Isao Ishii et al., 2004). Les LPLs sont majoritairement le produit de l'enzyme phospholipase A (PLA1/2) à partir des glycérophospholipides membranaires et sont généralement plus hydrophiles que leurs précurseurs (Guy et Kamiguchi, 2021). Toutefois, similairement aux eCBs, les LPLs sont régulièrement liés à des protéines de transport comme l'albumine lorsqu'ils se retrouvent dans les liquides biologiques (Fleming et al., 2016).

Dans le SNC, deux isomères du LPI peuvent être produits à partir du phosphoinositol (PI) membranaire : le 1-stearoyl-LPI (PLA2) et le 2-arachidonoyl-LPI (PLA1) (**Figure 1.5**) (Oka et al., 2009; Imae et al., 2010; Yamashita et al., 2010). Avec un $EC_{50} \approx 30$ nM, le 2-arachidonoyl-LPI est l'isomère qui semble être le plus efficace envers GPR55 (Oka et al., 2009). Dans plusieurs études, le LPI a démontré pouvoir activer GPR55 sans toutefois avoir d'affinité pour CB1R et CB2R (Oka et al., 2007; Lauckner et al., 2008; Waldeck-Weiermair et al., 2008; Henstridge et al., 2009; Kapur et al., 2009; Whyte et al., 2009; Yin et al., 2009; Bondarenko et al., 2010; Ford et al., 2010; Oka et al., 2010; Balenga et al., 2011a; Brown et al., 2011; Piñeiro et al., 2011; Cherif et al., 2015; Bouskila et al., 2016b). Outre le LPI, le lysophosphatidylglycérol (LPG) a aussi une affinité pour le récepteur GPR55 (Oka et al., 2009). Synthétisé à partir du phosphatidylglycérol (PG), le LPG est considéré

comme un agoniste partiel, car la réponse qu'il induit est largement inférieure à celle du LPI. Récemment, un 3^e LPL a démontré une affinité pour GPR55 : le LysoPtdGlc (Guy et al., 2015; Bouskila et al., 2016b). Son précurseur, le phosphatidyl-b-D-glucoside (PtdGlc), est exprimé principalement par les cellules gliales radiales, qui sont les cellules progénitrices de tous les neurones corticaux durant le développement (Nagatsuka et al., 2003; Kinoshita et al., 2009). L'expression du PtdGlc est grandement diminuée à partir de E18.5 chez le rat, ce qui suggère une contribution particulière du LysoPtdGlc durant la corticogenèse (Hirabayashi, 2012).

Phytocannabinoïdes et cannabinoïdes synthétiques

Les deux composantes majeures de *C. sativa*, le Δ^9 -THC et le CBD, ont démontré une affinité pour le GPR55 dans de nombreuses études. Comme pour CB1R et CB2R, le Δ^9 -THC est un agoniste de GPR55 alors que le CBD en est un antagoniste (Ryberg et al., 2007; Lauckner et al., 2008; Whyte et al., 2009; Yin et al., 2009; Ford et al., 2010; Cherif et al., 2015). Le cannabinoïde synthétique atypique O-1602, qui n'a pas d'affinité significative pour CB1R ou CB2R, est largement considéré comme un agoniste sélectif de GPR55 (Johns et al., 2007; Pertwee, 2007; Ryberg et al., 2007; Waldeck-Weiermair et al., 2008; Whyte et al., 2009; Sylantsev et al., 2013). L'AM251, une molécule synthétique dont la structure est similaire au SR141716A (rimonabant), est aussi un agoniste de GPR55 (Ryberg et al., 2007; Henstridge et al., 2009; Kapur et al., 2009; Yin et al., 2009; Balenga et al., 2011a; Brown et al., 2011). Finalement, les cannabinoïdes synthétiques ML-193 et CID16020046 sont des antagonistes sélectifs de GPR55 (Heynen-Genel et al., 2010; Bouskila et al., 2016b).

Interactions avec les récepteurs aux cannabinoïdes classiques

De nombreuses études ont démontré la co-expression de GPR55 avec CB1R et CB2R (Balenga et al., 2011a; Kargl et al., 2012; Balenga et al., 2014; Martínez-Pinilla et al., 2014; Moreno et al., 2014; García-Gutiérrez et al., 2018; Martínez-Pinilla et al., 2019; Martínez-Pinilla et al., 2020). La formation d'hétéromères avec ces récepteurs peut grandement influencer la réponse cellulaire aux cannabinoïdes (Waldeck-Weiermair et al., 2008; Kargl et al., 2012; Balenga et al., 2014; Moreno et al., 2014). Par exemple, la présence de CB1R inhibe le signalement de GPR55 lorsque les deux récepteurs sont co-exprimés dans des cellules HEK293, alors que la présence de GPR55

semble potentialiser le signalement de CB1R (Kargl et al., 2012). L'activation du facteur nucléaire de transcription NFAT par l'activation de GPR55 avec 1 μ M de LPI est diminuée de 50 % lorsque CB1R est présent. De plus, l'application de 1 μ M de SR141716A, qui est un agoniste inverse de CB1R en plus d'être un agoniste de GPR55, a complètement inhibé l'activation de NFAT et de SRE. Fait intéressant, de nombreux autres agonistes de GPR55 tels que l'AM251 et l'AM281 sont aussi des agonistes inverses de CB1R (Ryberg et al., 2007; Kapur et al., 2009; Henstridge et al., 2010; Brown et al., 2011).

Rôles physiologiques

Par son couplage à la protéine $G_{\alpha q}$ ou $G_{\alpha 12/13}$, GPR55 provoque généralement des effets opposés aux récepteurs aux cannabinoïdes classiques. Chez la souris, les effets physiologiques des cannabinoïdes sont augmentés par la délétion de GPR55 (Wang et al., 2020). Ainsi, considérant que de nombreux cannabinoïdes ont une affinité pour GPR55, l'étude de son rôle physiologique et de sa contribution dans les effets du cannabis est particulièrement intéressante.

GPR55 est exprimé par plusieurs types cellulaires tels que les cellules cancéreuses, endothéliales, immunitaires ainsi que les ostéoclastes, et contribue entre autres à la vasodilatation, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), la prolifération et la migration cellulaire, la dynamique osseuse, l'inflammation, la locomotion et la modulation de la douleur (Ryberg et al., 2007; Waldeck-Weiermair et al., 2008; Pietr et al., 2009; Whyte et al., 2009; Ford et al., 2010; Andradas et al., 2011; Balenga et al., 2011a; Henstridge et al., 2011; Wu et al., 2013). Par exemple, en travaillant en synergie avec CB2R, il contribue à la réaction inflammatoire en augmentant le recrutement des neutrophiles en plus de diminuer leur dégranulation (Balenga et al., 2011a). De plus, l'activation de GPR55 diminue la libération de NGF par les mastocytes, diminuant ainsi l'angiogenèse et l'inflammation (Cantarella et al., 2011). Plusieurs études ont également rapporté l'implication de GPR55 et du LPI dans la croissance, la prolifération et la migration des cellules cancéreuses (Ford et al., 2010; Andradas et al., 2011; Balenga et al., 2011b; Zhou et al., 2018).

Implications dans le système nerveux

GPR55 est exprimé par les neurones et par les cellules gliales (Ryberg et al., 2007; Kallendrusch et al., 2013; García-Gutiérrez et al., 2018). Chez le rongeur, son ARNm a été localisé dans plusieurs régions telles que l'hippocampe, le néocortex, le cervelet, le striatum, l'hypothalamus et la moelle épinière (Wu et al., 2013). Les niveaux d'expression sont toutefois inférieurs à ceux de CB1R, suggérant un rôle de modulation fine de GPR55 dans les fonctions cérébrales (Sawzdargo et al., 1999; Ryberg et al., 2007; Serrano et al., 2012; Wu et al., 2013; Coria et al., 2014; Bruno et al., 2017).

Dans le SNC, GPR55 est impliqué entre autres dans la modulation de la mémoire procédurale, de la coordination motrice, de l'anxiété, de la douleur et de la transmission excitatrice (Bruno et al., 2017). Par exemple, il a été démontré que l'effet antiépileptique du CBD est partiellement dû à son inhibition de GPR55 (Kaplan et al., 2017). En effet, l'activation de GPR55 augmente l'excitabilité neuronale en stimulant la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire et en inhibant les courants potassiques de type M (Lauckner et al., 2008; Sylantsev et al., 2013). GPR55 pourrait être présent au niveau des terminaisons présynaptiques des collatérales de Schaffer. Son activation par le LPI augmente la probabilité de relâche de glutamate aux synapses CA3-CA1 de l'hippocampe (Sylantsev et al., 2013). Dans une seconde étude (Hurst et al., 2017), l'application de LPI a favorisé la formation de potentialisation à long terme (PLT) aux synapses CA3-CA1, suggérant sa contribution dans la plasticité synaptique.

Récemment, le laboratoire du Pr Bouchard (Cherif et al., 2015; Bouskila et al., 2016b) a démontré l'expression de GPR55 au niveau du cortex visuel et de la rétine. Son expression particulière au niveau du segment interne des bâtonnets et son couplage à la protéine $G_{\alpha 13}$ suggère son implication dans la vision scotopique (Bouskila et al., 2016b). Ainsi, en électrorétinographie (ERG), la stimulation de GPR55 par le lysoPtdGlc a augmenté l'onde B, ce qui suggère la dépolarisation des cellules bipolaires de type « ON » associées aux bâtonnets (Stockton et Slaughter, 1989; Sampath et Rieke, 2004). Par son couplage à la protéine $G_{\alpha 13}$, l'activation de GPR55 a induit l'activation de RhoA, ROCK et PLC, provoquant l'ouverture des canaux Na^+ / Ca^{2+} et la libération de glutamate à la synapse avec la cellule bipolaire-ON (Bouskila et al., 2016b). De plus, le blocage de GPR55 par le CID16020046 a provoqué une hyperpolarisation du

photorécepteur, résultant en une diminution de la libération de glutamate et une diminution de l'onde B.

Contribution de GPR55 au développement du système nerveux

Dû à la présence de GPR55 durant la période embryonnaire et périnatale, de nombreux groupes de recherches ont proposé sa participation à la neurogenèse, à la migration neuronale, à la croissance et au guidage des axones, et à la synaptogenèse (Yanagida et al., 2007; Obara et al., 2011; Cherif et al., 2015; Guy et al., 2015; Hill et al., 2018a; Hill et al., 2019; Guy et Kamiguchi, 2021). Par exemple, l'infusion d'O-1602 au niveau de l'hippocampe augmente la prolifération des cellules souches neurales (CSN) et la production de neurones immatures, et protège contre les effets néfastes sur la neurogenèse de la cytokine pro-inflammatoire interleukine-1B (IL-1B) (Hill et al., 2018b; Hill et al., 2019). De plus, les souris *gpr55*^{-/-} démontrent une réduction de la prolifération des CSNs et de la génération des neurones immatures, ce qui suggère une contribution endogène de GPR55 dans la neurogenèse de l'hippocampe (Hill et al., 2018a).

La contribution de GPR55 dans la croissance et le guidage axonal a été démontrée durant le développement de la moelle épinière et du système nerveux visuel (Cherif et al., 2015; Guy et al., 2015; Guy et Kamiguchi, 2021). Par exemple, l'application *in vitro* de lysoPtdGlc sur des cultures de neurones de la racine dorsale du ganglion (DRG) a provoqué la répulsion des projections nociceptives par un mécanisme dépendant de GPR55 et de RhoA, sans toutefois affecter les projections proprioceptives, ce qui a suggéré la contribution de GPR55 dans la ségrégation des modalités sensorielles au sein de la moelle épinière (Guy et al., 2015). En effet, durant le développement, les neurones proprioceptifs projettent au niveau dorso-médial, alors que les neurones nociceptifs projettent au niveau dorso-latéral de la corne dorsale. Par conséquent, le blocage ou la délétion de GPR55 a induit des projections nociceptives aberrantes au niveau dorso-médial de la moelle épinière (Guy et al., 2015). Ainsi, en étant exprimés seulement qu'au niveau dorso-médial, le PtdGlc et son dérivé LysoPtdGlc favorisent la répulsion des projections nociceptives au niveau dorso-latéral de la moelle épinière. Également, la présence du LysoPtdGlc dans le cortex embryonnaire des souris et la diminution de son expression peu avant la naissance suggèrent la contribution de GPR55 dans la corticogenèse (Hirabayashi, 2012).

Récemment, Cherif et al. (2015) ont démontré la présence et le rôle primordial de GPR55 dans le développement du système nerveux visuel *in vitro* et *in vivo*. Sur des cultures d'explants rétiniens, le traitement pharmacologique de GPR55 avec des agonistes à faibles concentrations tels que le LPI (1 μ M) et l'O-1602 (0.3 μ M) a augmenté l'aire de la surface des cônes de croissances, le nombre de filopodes et la longueur totale des neurites par un mécanisme dépendant de la voie des MAPK-ERK $\frac{1}{2}$ et de la PKC, tandis que le traitement avec le CBD a renversé ces résultats (Cherif et al., 2015). Fait intéressant, l'application d'une forte concentration de LPI (10 μ M) a diminué l'aire de la surface des cônes de croissances, le nombre de filopodes et la longueur totale des neurites par un mécanisme dépendant de RhoA. De plus, l'application d'une faible concentration (1 μ M) de LPI a eu un effet attractif sur les cônes de croissance, alors que l'application de CBD (0.3 μ M) ou d'une forte concentration (10 μ M) de LPI a eu un effet répulsif. Similairement, Obara et al. (2011), ont observé une rétraction des projections des cellules PC12 par l'application de LPI (10 μ M) selon un mécanisme dépendant de la protéine G₁₃ et de RhoA. De plus, l'injection intraoculaire de l'agoniste LPI (1 μ M) a induit des projections rétiniennes aberrantes au niveau du colliculus supérieur du côté de l'œil injecté (**Figure 1.8**). Comme le GPR55 est également exprimé sur les neurones corticaux durant le développement, son activité pourrait moduler la croissance et le guidage des projections corticales (Cherif et al., 2015).

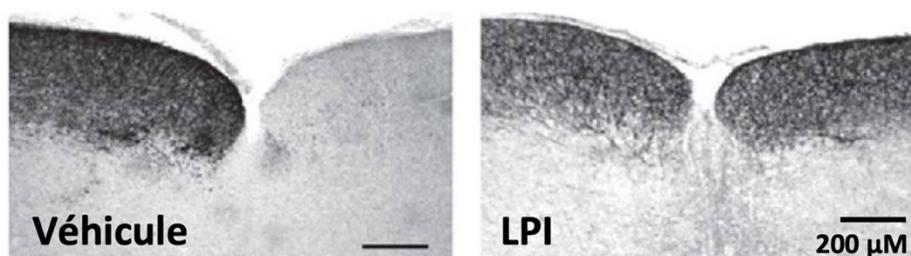


Figure 1.8 – Rôle de GPR55 dans le développement des projections rétiniennes

Photomicrographes des projections rétiniennes du hamster au niveau du colliculus supérieur à la suite d'une injection intraoculaire unilatérale d'un agoniste du GPR55 (LPI) ou du véhicule. (Tirée de Cherif et al., 2015)

Possible contribution de GPR55 à la synaptogenèse

Considérant l'expression de GPR55 et de ses ligands endogènes durant le développement embryonnaire, ainsi que son rôle dans la croissance et le guidage axonal, il fut proposé que GPR55 pourrait participer à la formation de synapses (Cherif et al., 2015; Guy et al., 2015). Durant le guidage axonal, l'activation de GPR55 augmente le nombre de filopode sur le cône de croissance via un mécanisme dépendant de la PKC et des MAPK-ERK½ (Cherif et al., 2015). Fait intéressant, l'activation de ces protéines kinases induit la formation de synapses fonctionnelles au niveau de l'hippocampe (Hama et al., 2004; Sun et Alkon, 2009; Mogha et al., 2012). Par exemple, une étude sur des cultures de neurones hippocampiques (Hama et al., 2004) a démontré que l'activation de la PKC est suffisante pour augmenter le nombre de synapses excitatrices.

Chapitre 2 – Contribution du récepteur GPR55 à la synaptogenèse

Introduction

Les connexions synaptiques entre les neurones, appelées synapses, sont essentielles au développement de l'architecture du système nerveux. L'établissement d'un tel réseau synaptique est fortement relié au guidage axonal (Shen et Cowan, 2010). Durant le développement du système nerveux central (SNC), les axones voyagent sur de grandes distances et se connectent ensuite à leurs cibles spécifiques. La formation de synapses est également une étape cruciale dans le développement, la maturation et le remodelage du SNC (Augustin et Lovinger, 2018). Les mécanismes par lesquels les synapses se forment et se stabilisent sont pour l'instant peu connus et demeurent une question fondamentale. La modification synaptique est aussi un des mécanismes par lequel l'apprentissage et la mémoire fonctionnent (Martin et al., 2000). Il est connu depuis quelques années déjà que les cannabinoïdes ont un grand impact sur ces fonctions cognitives (Kroon et al., 2021). CB1R et CB2R, ainsi que d'autres récepteurs apparentés aux cannabinoïdes tels que GPR55, peuvent moduler ces systèmes (Ligresti et al., 2016). Au cours des dernières années, un intérêt grandissant pour les rôles physiologiques de GPR55 a été observé (Ryberg et al., 2007; Balenga et al., 2011b). Couplé aux protéines G_q et $G_{12/13}$, son activation peut provoquer la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire et l'activation de la voie des MAPK-ERK $\frac{1}{2}$, des GTPases de type Rho et de la PKC (Alhouayek et al., 2018).

Une étude récente menée par le laboratoire du Pr Bouchard (Cherif et al., 2015) a démontré le rôle primordial de GPR55 dans le développement du SNC, ainsi que dans le guidage et la croissance des axones durant la période fœtale et périnatale. En effet, les agonistes de GPR55, tel que le lysophosphatidylinositol (LPI), ont un effet attractif et favorisent la croissance des axones au cours du développement, alors que les antagonistes, tels que le cannabidiol (CBD), une composante majeure du cannabis, ont un effet répulsif et diminuent la croissance axonale.

Par le passé, il a été démontré que certaines molécules et mécanismes cellulaires impliqués dans le guidage et la croissance des axones peuvent aussi avoir un rôle primordial dans la synaptogenèse (Shen et Cowan, 2010). Nous croyons que GPR55 contribue à la formation de synapses fonctionnelles durant le développement du SNC. Nous avons utilisé la culture primaire de neurones afin de démontrer la contribution de GPR55 à la formation de contacts synaptiques. Nos résultats indiquent que la formation de contacts synaptiques durant le développement est affectée par les agonistes et antagonistes sélectifs de GPR55 ainsi que par le cannabidiol.

Méthodologie

Expérimentation animale

Toutes les procédures animales ont été faites avec l'accord du comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux (CDEA) de l'Université de Montréal. Les embryons provenant de souris gestantes de type sauvage (C57bl/6) ont été utilisés pour les cultures primaires de neurones corticaux dans cette étude. Elles proviennent de la colonie qui est hébergée et maintenue à l'animalerie de l'Université de Montréal. Cette salle est maintenue à une température de 22-23°C et soumise à un cycle lumière/obscurité de 12 h dans des conditions standards. La nourriture et l'eau sont délivrées *ad libitum*. Toutes les manipulations ont été faites selon les guides venant du Conseil canadien de protection des animaux.

Réactifs

Le Neurobasal (21103049), le S-MEM (11380037), le B-27 (17404044), le FBS (10437010), le N2 (17502048), la Trypsine (15090046) et le Glutamax (35050061) ont été achetés de Gibco. Le supplément Penicilline/streptomycine (15140122) provient de Thermofisher. La Poly-D-lysine (P0899) et l'anticorps monoclonal contre SVP-38 (S5768) ont été obtenus par Sigma-Aldrich. L'anticorps polyclonal contre la sous-unité GluR1 du récepteur au glutamate de type AMPA (GluR1) (AB1504) provient de EMD Millipore. Les anticorps secondaires de chèvre conjugués au fluorochrome Alexa Fluor® 488 spécifiques aux IgGs de lapins (A11008) et Alexa Fluor® 46 spécifiques aux IgGs de souris (A11003) ont été achetés de Invitrogen. Les anticorps secondaires d'âne spécifiques aux anticorps de souris (715035150) et de lapins (711035152) conjugués à la peroxydase de raifort (« Horseradish Peroxidase », HRP) proviennent de Jackson ImmunoResearch. L'antagoniste sélectif ML-193 (15184), l'agoniste O-1602 (10006803) et le cannabidiol (90080) ont été obtenus par Cayman Chemical. Les gels de polyacrylamide 10% (1610183), le tampon de transfert (10026938), les membranes de PVDF (1704156) et le réactif de détection ECL Clarity (1705060) proviennent de Bio-Rad. Des caractéristiques supplémentaires des anticorps utilisés sont fournies dans le **Tableau 1**.

Anticorps	# catalogue	Type	Conjugaison	Concentration initiale	Dilution IB	Dilution ICC
Anti-Glutamate récepteur 1	AB1504	Polyclonal	-	0.1 mg/mL	1 : 1000	1 : 500
Anti-Synaptophysine	S5768	Monoclonal	-	8.6 mg/mL	1 : 8000	1 : 500
Chèvre anti-lapin IgG	A11008	Polyclonal	Alexa Fluor® 488	2.0 mg/mL	-	1 : 1000
Chèvre anti-souris IgG	A11003	Polyclonal	Alexa Fluor® 546	2.0 mg/mL	-	1 : 1000
Âne anti-souris IgG	715035150	Polyclonal	HRP	0.8 mg/mL	1 : 5000	-
Âne anti-lapin IgG	711035152	Polyclonal	HRP	0.8 mg/mL	1 : 5000	-

Tableau 1. – Caractéristiques des anticorps utilisés

Abréviations : HRP, *horseradish peroxidase*; IB, immunobuvardage; ICC, immunocytochimie; IgG, immunoglobulines G.

Revêtement de poly-D-lysine

Le jour de la mise en culture, des lamelles de verre de 12mm de diamètre (Deckgläser), disposées dans des plaques de 24 puits (Falcon), ainsi que des boîtes de Pétri d'un diamètre de 35 mm et d'une hauteur de 10 mm (Falcon) pour culture cellulaire ont été remplis de 0.5 ml/lamelle ou 1 ml/boîte de poly-D-lysine (PDL ; 20 µg/ml) en solution dans un tampon salin de Borate (100 mM, pH 8.5) puis entreposées dans un incubateur à 37°C et 5% CO₂ pendant un minimum de 3h. La solution de PDL a ensuite été éliminée et les lamelles ainsi que les boîtes ont été rincées au PBS (NaCl 137 mM, KCl 3 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, KH₂PO₄ 1 mM, pH 7.4) à 3 reprises avant d'être replacées dans l'incubateur avec 0.5 ml/lamelle ou 1 ml/boîte de milieu de culture, composé de Neurobasal supplémenté avec 1% de B-27, 0.5% de pénicilline, 0.5% de streptomycine, 0.5% de N2 et 0.25 % de Glutamax.

Culture primaire de neurones corticaux

Toutes les manipulations ont été réalisées dans des conditions stériles et sous hotte à flux laminaire. Au 15e jour de gestation, la souris a été euthanasiée au dioxyde de carbone (CO₂), son abdomen incisé, et l'utérus gravide prélevé. Après libération de leur placenta, les embryons ont été placés dans une solution saline (HBSS) et gardés sur glace. L'âge des embryons généralement entre E14.5 et E16.5 a été déterminé par leur apparence physique et leur taille (**Figure 2.1**) (Smith, 2020).

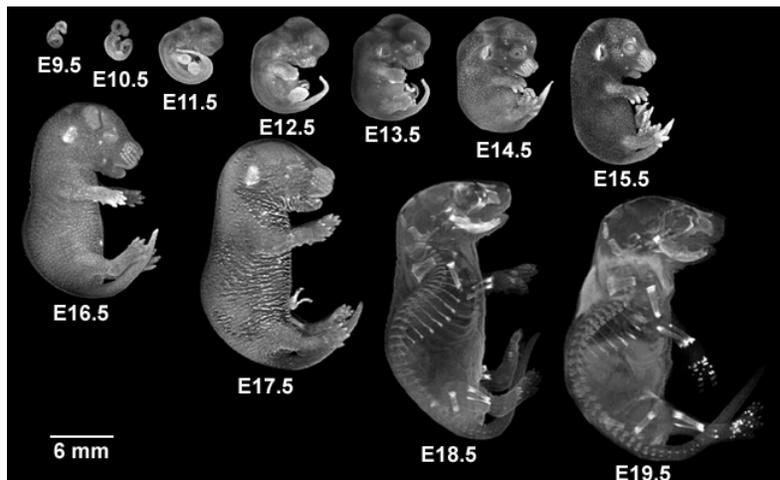


Figure 1.9 – Identification de l'âge des embryons

La taille et les caractéristiques physiques des embryons nous ont permis d'évaluer leur âge. (*Tirée de Smith, 2020*)

Pour chaque embryon, l'encéphale a été prélevé puis les méninges ont été retirées. Les régions corticales isolées ont été transférées dans 2ml de S-MEM (milieu de dissociation) à 37°C, supplémentées de 2.5% Trypsine et de 2mg/ml de DNAase pendant 15 minutes pour une dissociation enzymatique. La réaction enzymatique a ensuite été arrêtée en transférant le culot dans 10 ml de S-MEM supplémenté de 10% FBS à 4°C pour 5 minutes. Le culot a été dissocié mécaniquement 3-4 fois par trituration dans 2ml de S-MEM à 4°C avec 5% de FBS, puis le surnageant a été transféré dans 5 ml de milieu de culture et filtré par un tamis (40 μ M ; Corning) afin d'éliminer les amas résiduels. Les neurones dissociés viables ont été comptés par la méthode d'exclusion au Bleu Trypan à l'aide d'un hémocytomètre, puis mis en culture à une densité de 100 000 neurones/ml sur des lamelles de verre de 12mm, précédemment recouvertes de poly-D-

lysine (70-150kDa, 20µg/ml), dans des plaques de 24 puits (Falcon). Les neurones ont été cultivés pendant 10 jours dans le milieu Neurobasal supplémenté. Tous les 3-4 jours, la moitié du milieu de culture a été retirée et remplacée par du Neurobasal supplémenté frais. Les cultures ont été ainsi maintenues jusqu'au 10^e jour *in vitro*. La qualité des cultures neuronales a été rigoureusement surveillée par l'observation de l'adhérence, du développement, de la densité et de la morphologie des neurones en microscopie à contraste de phase. Toute culture ne respectant pas nos critères de qualité a été éliminée.

Traitement pharmacologique

Au 9^e jour *in vitro* (DIV9), les neurones en culture ont été traités pendant 24h soit avec un agoniste sélectif de GPR55 (O-1602, 0.3 µM) ou son antagoniste sélectif (ML193, 1 µM), soit avec un phytocannabinoïde (Cannabidiol, 0.3 µM, 0.6 µM, 1 µM ou 3 µM).

Immunocytochimie

À DIV 10, le milieu a été retiré et un rinçage rapide sans agitation au PBS a été effectué. Les cultures ont ensuite été fixées avec une solution de 4% de PFA, pH 7.4, pendant 15 minutes sous agitation lente à température ambiante (RT). Un second rinçage au PBS 1X a été effectué pendant 5 minutes sous agitation lente à RT. Les sites de liaisons non spécifiques ont ensuite été bloqués par une solution de saturation composée de PBS 1X contenant 2% de NGS, 2% de BSA et 0.2% de Tween 20® pendant 30 minutes sous agitation lente à RT. Les neurones ont été incubés pendant 12h à 4°C dans la solution de saturation avec l'anticorps anti-SVP38 de souris (1 : 500) afin de marquer la synaptophysine (SVP), une protéine présente sur les vésicules présynaptiques, et avec l'anticorps anti-GluR1 de lapin (1 : 500) pour le marquage des récepteurs postsynaptiques au glutamate de type AMPA. Le jour suivant, les neurones ont été lavés avec du PBS 1X contenant 0.2% de Tween 20® (PBST) et ont ensuite été incubés avec les anticorps secondaires Alexa Fluor 488 spécifiques aux IgGs de lapins et Alexa Fluor 546 spécifiques aux IgGs de souris (1 : 1000) pendant 3h, puis avec le colorant Hoechst 33258 (1 : 100 000) afin de marquer les noyaux, pendant 20 minutes, sous agitation lente à RT dans l'obscurité. Les lamelles ont ensuite été montées sur des lames Superfrost® (Fisherbrand) avec le milieu commercial Immu-mount® (Thermofisher), puis séchées à plat pendant 24h et entreposées à 4°C.

Méthode de quantification

Des photomicrographies ont été prises avec un microscope à fluorescence inversé Olympus IX71 à 100X à l'aide du logiciel cellSens® (Olympus). La quantification des synapses et de la densité de contacts synaptiques a été réalisée sur les 30 premiers μm à partir du soma des neurites primaires. La densité des contacts synaptiques par neurite a été établie par la quantité de contacts synaptiques divisée par la surface du neurite.

Quantification protéique

Préparation des échantillons

Pour cette expérience, les neurones dissociés ont été mis en culture à une densité de 250 000 neurones par boîte de Pétri pour culture cellulaire précédemment recouvertes de poly-D-lysine (70-150kDa, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$). À DIV 10, le milieu a été retiré et un rinçage rapide sans agitation au PBS 1X (pH 7.4, 4°C) a été effectué. Les neurones ont ensuite été lysés par 200 μl de tampon d'échantillon (1.5% β -mercaptoéthanol, 4% SDS, 1.5% DTT 1M, 12% Tris 1M pH 6.8, 10% glycérol et 0.01% bleu bromophénol) chauffé à 100°C pendant 20 min. Le fond de chaque boîte de Pétri a été gratté sur glace à l'aide d'une spatule et le milieu a été aspiré puis transféré dans des microtubes Eppendorf®. Chaque échantillon ainsi récolté a ensuite été vortexé et conservé à -20°C.

Électrophorèse et transfert sur membrane de PVDF

Le jour de l'électrophorèse, les échantillons des cultures neuronales ont été décongelés et dénaturés pendant 10 min à 100 °C puis vortexés et centrifugés à 13 000 RPM à 4°C pendant 2 minutes. Quinze μl par échantillon ont été déposés dans des gels de 10% polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS). Les différentes protéines au sein des échantillons ont été séparées selon leur masse par électrophorèse de type SDS-PAGE entre 200 et 300 V. Après l'électrophorèse, les gels ont été activés avec l'application Stain Free Gel du système d'imagerie ChemiDoc® (Bio-Rad, #17001401), rendant les protéines fluorescentes. Les protéines ont ensuite été transférées sur des membranes de polyvinylidene difluoride (PVDF) avec le système de transfert Trans-Blot Turbo® (Bio-Rad, #1704150), pendant 7 minutes à 25V. Les

membranes de PVDF ont ensuite été rincées rapidement au TBST (Tris 20 mM, NaCl 150 mM et Tween® 0.2% (m/v)) et les protéines fluorescentes présentes sur les membranes ont été photographiées à l'aide de l'application Stain Free Blot du ChemiDoc®. Ces photos des protéines totales seront utilisées pour normaliser les bandes d'intérêts.

Immunobuvardage

Cinq autres lavages de 5 min au TBST furent effectués, puis les liaisons non spécifiques ont été bloquées par une solution de saturation de TBST contenant 5% de lait en poudre, pendant 1h sous agitation lente à RT. Les membranes ont été incubées pendant 12 heures à 4°C avec la solution de saturation contenant l'anticorps anti-SVP38 de souris (1 : 8000) et l'anticorps anti-GluR1 de lapin (1 : 1000). Le jour suivant, les membranes ont été lavées pendant 5 min à cinq reprises avec du TBST avant d'être incubées avec une solution de blocage contenant des anticorps IgG de chèvre spécifiques aux souris (1 : 5000) ou aux lapins (1 : 5000) conjugués à HRP. Cinq autres lavages ont été répétés, puis les membranes ont été incubées durant 2 minutes avec le substrat ECL Clarity (Bio-Rad). La révélation des bandes d'intérêts a été effectuée par l'application Chemiluminescent Blot du ChemiDoc®.

Méthode de quantification

L'analyse des bandes d'intérêt a été effectuée par densitométrie à l'aide du logiciel Image Lab® (version 6.0.1). Chaque bande d'intérêt au sein d'un échantillon a été normalisée par la quantité de protéines totales sur la membrane de PVDF pour ce même échantillon. La normalisation par les protéines totales a pour avantage de prendre en considération les variations lors du chargement des échantillons sur le gel de polyacrylamide, ainsi que les variations lors de l'électrophorèse et du transfert (Aldridge et al., 2008; Bass et al., 2017).

Analyse statistique

Les graphiques ainsi que les analyses statistiques ont été effectués avec GraphPad Prism 8® (version 8.4.1). Les valeurs ont été exprimées par la moyenne \pm SEM. Les données ont été analysées avec le test de D'Agostino-Pearson afin d'évaluer la normalité de leur distribution. Pour une distribution normale avec un écart type différent, un test *t* de Welch (paramétrique) a été

utilisé, alors qu'un test t paramétrique non pairé a été utilisé lors d'un écart type semblable (± 5). Pour une distribution non normale, un test U de Mann et Whitney (non paramétrique) a été utilisé.

Exposé et analyse des résultats

GPR55 module la densité synaptique.

Afin d'évaluer l'effet des traitements pharmacologiques sur la synaptogenèse, le nombre de contacts synaptiques potentiels, indiqués par la superposition des marqueurs verts (GluR1) et rouge (synaptophysine; flèches, **Figure 2.2**), a été compté sur les 30 premiers μm à partir du soma de chaque neurite primaire (O'Brien et al., 1997; Rao et Craig, 1997). L'aire délimitée par cette région a ensuite permis l'évaluation de la densité synaptique.

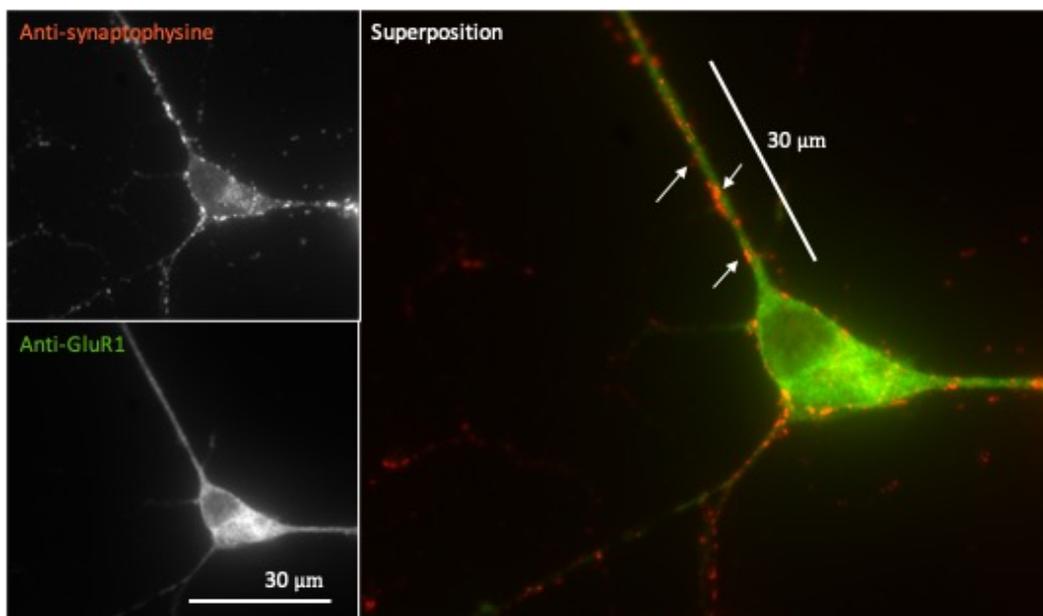


Figure 2.1 – Immunocytochimie sur une culture primaire de neurones corticaux

Expression de la synaptophysine (rouge) et de la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA (vert) sur une culture primaire de neurones corticaux fixée à DIV10. Photos prises au microscope à fluorescence inversé Olympus 1X71 à 60X à l'aide du logiciel cellSens.

Pour évaluer le rôle de GPR55 durant la synaptogenèse, les cultures de neurones primaires ont été traitées à DIV9 avec des modulateurs pharmacologiques pendant 24h (**Figure 2.3A et 2.4A**). Lorsque traitées avec un agoniste sélectif (O-1602 : 0.3 μM ; n = 92 neurites), une augmentation significative de la densité synaptique a été observée ($+15.5 \pm 4.0 \%$; $**p < 0.0075$; **Figure 2.3A**) comparativement au groupe témoin (DMSO : n = 93 neurites). Comme le traitement avec l'O-1602 n'a pas affecté l'aire des neurites analysées ($-3.3 \pm 2.1 \%$; $p = 0.2034$; **Figure 2.3C**),

l'augmentation de la densité synaptique est le résultat d'une augmentation du nombre de contacts synaptiques ($+12.6 \pm 4.4\%$; $*p=0.03$, **Figure 2.3B**). Le traitement avec un antagoniste sélectif (ML-193 : $1 \mu\text{M}$; $n = 162$ neurites) a diminué le nombre contact synaptique ($-10.6 \pm 2.6\%$; $**p<0.0010$; **Figure 2.3B**) sans affecter l'aire des neurites ($+0.1 \pm 1.5\%$; $p=0.9340$; **Figure 2.3C**). Ainsi, une diminution de la densité synaptique ($-10.9 \pm 2.0\%$; $***p<0.0003$; **Figure 2.3A**) a été observée comparativement à son contrôle (DMSO ; $n = 85$ neurites). Fait intéressant, le traitement avec un phytocannabinoïde (CBD : $0.3 \mu\text{M}$; $n = 155$ neurites), qui est aussi un antagoniste de GPR55, a pour sa part augmenté la densité synaptique ($+15.9 \pm 2.9\%$; $***p=0.0002$; **Figure 2.3A**) via une augmentation du nombre de contacts ($+16.3 \pm 3.2\%$; $**p=0.0011$; **Figure 2.3B**) sans avoir affecté l'aire des neurites ($-1.2 \pm 1.6\%$; $p=0.9187$; **Figure 2.3C**) comparativement à son contrôle (DMSO ; $n = 95$ neurites). Ainsi, ces résultats indiquent que l'activation de GPR55 module positivement la formation de contacts synaptiques, alors que son blocage engendre l'inverse. De plus, ces résultats indiquent également que le cannabidiol a un mécanisme d'action différent des antagonistes du GPR55 classiques durant la formation de contacts synaptiques.

Afin d'explorer l'effet du CBD sur la densité synaptique, les cultures primaires de neurones ont ensuite été traitées avec de plus grandes concentrations de CBD ($0.6 \mu\text{M}$, $1 \mu\text{M}$ et $3 \mu\text{M}$; **Figure 2.4**). Les traitements avec $0.6 \mu\text{M}$ ($n = 112$ neurites) et $1 \mu\text{M}$ de CBD ($n = 134$ neurites) ont augmenté le nombre de contacts synaptiques (CBD $0.6 \mu\text{M}$: $+10.6 \pm 2.7\%$; $**p=0.0066$, CBD $1 \mu\text{M}$: $+20.7 \pm 3.1\%$; $****p<0.0001$; **Figure 2.4B**) comparativement à leur contrôle (DMSO; $n = 89-95$ neurites), sans avoir eu d'impacts sur l'aire des neurites (CBD $0.6 \mu\text{M}$: $-2.6 \pm 1.7\%$; $p=0.1241$, CBD $1 \mu\text{M}$: $-0.8 \pm 1.5\%$; $p=0.5321$; **Figure 2.4C**). Cependant, à une concentration de $3 \mu\text{M}$, la densité synaptique des cultures neuronales était inanalysable dû à une trop faible immunofluorescence du marqueur synaptique GluR1. Ainsi, pour une concentration n'excédant pas $3 \mu\text{M}$, le CBD augmente la densité synaptique (CBD $0.6 \mu\text{M}$: $+15.1 \pm 3.0\%$; $***p=0.0001$, CBD $1 \mu\text{M}$: $+20.3 \pm 2.8\%$; $****p<0.0001$; **Figure 2.4A**). Ensemble, ces résultats indiquent que les ligands sélectifs de GPR55 ainsi que le CBD modulent la densité synaptique, mais de façon différente.

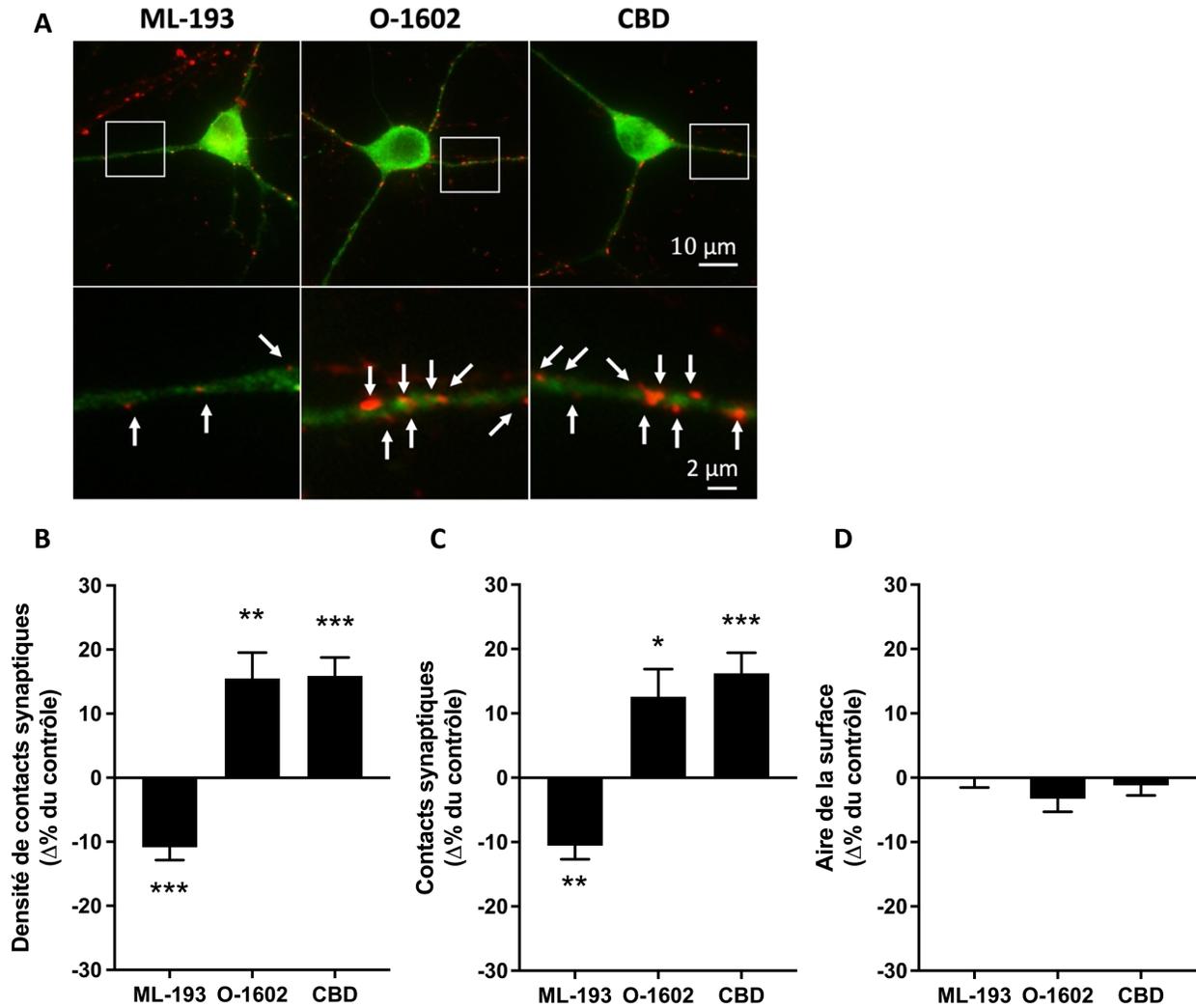


Figure 2.2 – Les ligands de GPR55 modulent la densité synaptique.

(A) Expression de la synaptophysine (rouge) et de la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA (vert) sur un neurone cortical traité avec 0.3 μM O-1602, 1 μM ML193 ou 0.3 μM CBD pendant 24h à DIV9 et fixé à DIV10. (B) Densité de contacts synaptiques, (C) nombre de contacts synaptiques et (D) aire des neurites analysées en présence de 0.3 μM O-1602 (n = 92 neurites), 1 μM ML193 (n = 162 neurites) ou 0.3 μM CBD (n = 155 neurites) exprimé en $\Delta\%$ du véhicule (DMSO; n = 93 (O1602), n = 85 (ML193) et n = 95 (CBD)). Les valeurs sont présentées par la moyenne \pm SEM. *, **, *** et **** indiquent respectivement un changement significatif induit par rapport à son véhicule; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ et *** $p < 0.001$. Photos (A) prises au microscope à fluorescence inversé Olympus IX71 à 60X à l'aide du logiciel cellSens®.

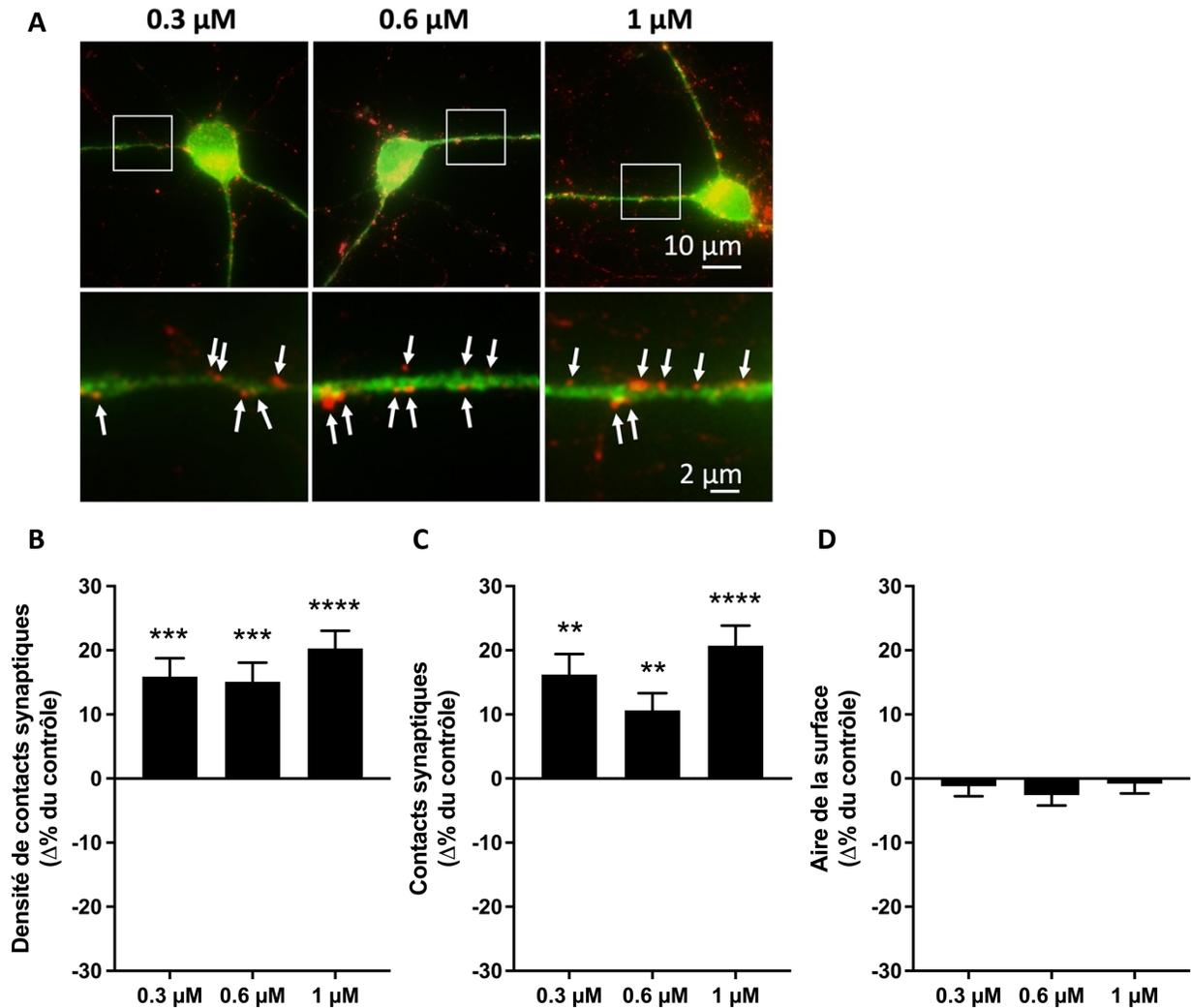


Figure 2.3 – Le CBD augmente la densité synaptique.

(A) Expression de la synaptophysine (rouge) et de la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA (vert) sur un neurone cortical traité avec 0.3 μM , 0.6 μM , 1 μM et 3 μM de CBD pendant 24h à DIV9 et fixé à DIV10. (B) Densité de contacts synaptiques, (C) nombre de contacts synaptiques et (D) aire des neurites analysées en présence de 0.3 μM CBD (n = 155 neurites), 0.6 μM CBD (n = 112 neurites) ou 1 μM CBD (n = 134 neurites) exprimé en $\Delta\%$ du véhicule (DMSO; n = 95 (0.3 μM CBD), n = 89 (0.6 μM) et n = 107 (1 μM CBD)). Les valeurs sont présentées par la moyenne \pm SEM. **, *** et **** indiquent respectivement un changement significatif induit par rapport à son véhicule; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ et **** $p < 0.0001$. Photos (A) prises au microscope à fluorescence inversé Olympus IX71 à 60X à l'aide du logiciel cellSens®.

GPR55 module la synthèse des protéines synaptiques.

Afin de déterminer si les traitements pharmacologiques affectent également l'expression des protéines synaptiques, les protéines GluR1 et SVP ont été quantifiées par électrophorèse de type SDS-PAGE (**Figure 2.5A et D**). Lorsque traitées avec un agoniste sélectif (O-1602 : 0.3 μ M; n = 15 échantillons), l'expression de GluR1 a significativement diminuée (-13.1 ± 2.8 %, $**p=0.0062$; **Figure 2.5B**) et celle de SVP tend vers une diminution (-13.82 ± 5.4 %, $p=0.0560$; **Figure 2.5C**) comparativement à leur contrôle (DMSO : n = 11-15 échantillons). Le traitement avec l'antagoniste sélectif (ML-193 : 1 μ M; n = 12 échantillons) n'a pas eu d'impact sur l'expression de GluR1 (ML-193 : $+2.8 \pm 5.3$ %; $p>0.9999$; **Figure 2.5B**) ou de SVP (ML-193 : $+1.6 \pm 12.3$ %; $p=0.9132$; **Figure 2.5C**). Ces résultats indiquent que l'expression des protéines synaptiques GluR1 et SVP ne semble pas être affectée par une diminution de la densité synaptique lors du blocage de GPR55, mais pourrait l'être lors de l'activation du GPR55 par l'O-1602.

Par la suite, les mêmes protéines synaptiques ont été quantifiées lors du traitement avec les différentes concentrations de CBD (**Figure 2.5D**). À faible concentration (0.3 μ M; n = 8 échantillons), le CBD n'a pas eu d'impact sur l'expression de GluR1 (-3.2 ± 7.4 % ; $p=0.2703$; **Figure 2.5E**) ou de SVP ($+3.9 \pm 10.9$ % ; $p=0.7537$; **Figure 2.5F**). Fait intéressant, les traitements avec des concentrations plus élevées de CBD semblent moduler l'expression des protéines synaptiques GluR1 et SVP de façon dose-dépendante. Le traitement avec 0.6 μ M de CBD (n = 6 échantillons) a diminué significativement l'expression de GluR1 (-15.8 ± 3.3 % ; $**p=0.0056$; **Figure 2.5E**), mais pas celle de SVP (-20.2 ± 6.8 % ; $p=0.0770$; **Figure 2.5F**), alors que les traitements avec 1 μ M (n = 6 échantillons) et 3 μ M (n = 3 échantillons) de CBD n'ont pas diminué significativement l'expression de GluR1 (CBD 1 μ M : -37.2 ± 11.2 %; $p=0.1005$, CBD 3 μ M : -24.1 ± 16.0 %; $p=0.1909$; **Figure 2.5E**), mais ont diminué significativement l'expression de SVP (CBD 1 μ M : -13.5 ± 8.7 %; $*p=0.0387$, CBD 3 μ M : -52.4 ± 4.8 %; $****p<0.0001$; **Figure 2.5F**). Ensemble, ces résultats indiquent que le CBD module négativement l'expression des protéines synaptiques GluR1 et SVP.

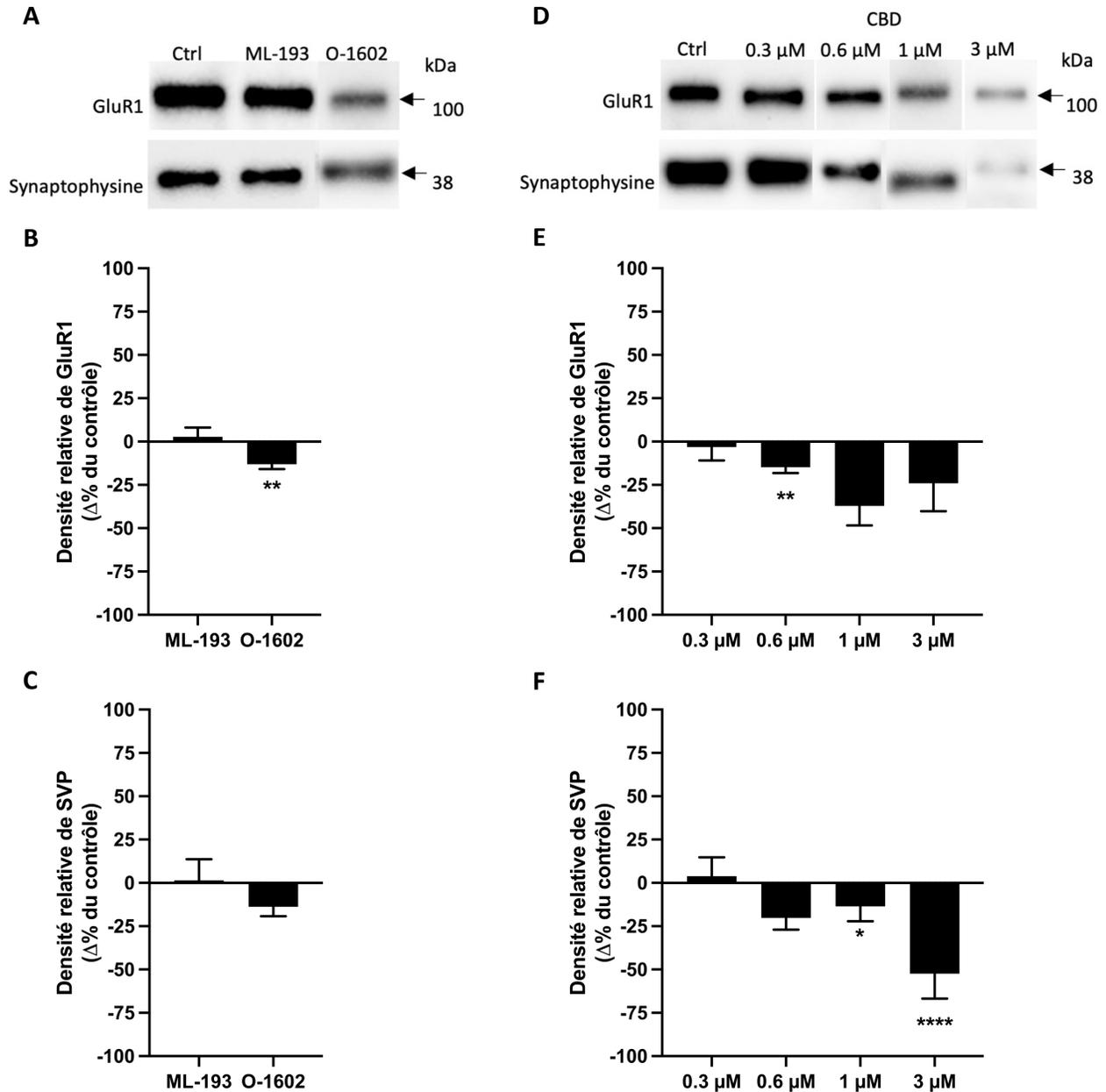


Figure 2.4 – Les ligands de GPR55 modulent l’expression des protéines synaptiques.

(A et D) Expression de GluR1 et de SVP sur une culture de neurones corticaux traitée avec l’agoniste sélectif O-1602 (0.3 μ M) ou l’antagoniste sélectif ML-193 (1 μ M) de GPR55, ou avec différentes concentrations de CBD (0.3 μ M, 0.6 μ M, 1 μ M et 3 μ M) pendant 24h à DIV9 et lysée à DIV10. (B-C, E-F) Histogrammes illustrant la quantification par densitométrie de l’expression de GluR1 (B et E) et de SVP (C et F) en présence de 0.3 μ M O-1602 (n = 15 échantillons), 1 μ M ML-193 (n = 12 échantillons), 0.3 μ M CBD (n = 8 échantillons), 0.6 μ M CBD (n = 6 échantillons), 1 μ M

CBD (n = 6 échantillons) et 3 μ M CBD (n = 3 échantillons), et exprimé en $\Delta\%$ du véhicule. Les valeurs sont présentées par la moyenne \pm SEM. *, ** et **** indiquent respectivement un changement significatif induit par rapport à son véhicule; * p < 0.05, ** p < 0.01 et **** p < 0.0001.

Discussion

Nous avons évalué l'impact du traitement pharmacologique de GPR55 sur la densité de contacts synaptiques. Les protéines synaptiques GluR1 et SVP ont été quantifiées afin de déterminer si leur expression est affectée par la modulation de GPR55. Les résultats obtenus démontrent que l'activation de GPR55 avec un agoniste sélectif favorise la formation de contacts synaptiques, alors que son blocage avec un antagoniste sélectif provoque l'effet inverse. Cette augmentation de la densité synaptique par l'agoniste sélectif semble être accompagnée d'une diminution de l'expression des protéines GluR1 et SVP, alors que la diminution de la densité par l'antagoniste sélectif ne semble pas affecter leur expression. Fait intéressant, nous avons obtenu une augmentation de la densité de contacts synaptiques et une diminution de l'expression des protéines GluR1 et SVP avec le CBD.

Effet de GPR55 sur la densité de contacts synaptiques

L'interaction entre les filopodes dendritiques et axonaux est au centre de la formation des synapses (Ziv et Smith, 1996; Fiala et al., 1998; Jontes et al., 2000; Lüscher et al., 2000). Les molécules et mécanismes cellulaires impliqués dans l'établissement du contact synaptique sont généralement similaires à ceux impliqués dans le guidage et la croissance des axones au cours du développement (Shen et Cowan, 2010). Récemment, notre laboratoire a démontré sur des cultures d'explants rétiniens et sur des cultures de neurones primaires que l'activation de GPR55 provoque une augmentation de l'aire de la surface des cônes de croissances, du nombre de filopodes et de la longueur totale des neurites, par un mécanisme dépendant de la voie des MAPK-ERK $\frac{1}{2}$ et de la PKC (Cherif et al., 2015). Des études antérieures ont démontré que l'activation de ces protéines kinases induit la formation de nouvelles synapses au niveau de l'hippocampe, en plus d'améliorer certaines fonctions cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire (Hama et al., 2004; Sun et Alkon, 2009; Mogha et al., 2012). Dans la présente étude, l'activation pharmacologique de GPR55 par l'agoniste O-1602 a augmenté le nombre de contacts synaptiques, alors que son blocage par l'antagoniste sélectif ML-193 l'a diminué. Ces résultats indiquent que le GPR55 module positivement la formation de contacts synaptiques, et suggèrent que la contribution de GPR55 à la synaptogenèse est similaire à sa contribution dans la croissance

et le guidage des axones durant le développement cérébral (Cherif et al., 2015; Guy et al., 2015; Guy et Kamiguchi, 2021).

Ces résultats sur la contribution de GPR55 à la synaptogenèse durant le développement sont également en accord avec la contribution de GPR55 à la plasticité synaptique (Sylantyev et al., 2013; Hurst et al., 2017). La synaptogenèse et la plasticité synaptiques sont des mécanismes étroitement liés, et sont au centre de l'apprentissage et de la mémoire (Martin et al., 2000; Augustin et Lovinger, 2018). Comme le GPR55 est exprimé dans des régions corticales et subcorticales impliquées dans ces fonctions cognitives telles que l'hippocampe, le striatum et le cortex, un nombre grandissant d'études s'intéressent à sa contribution à la formation et à la réorganisation des synapses (Ryberg et al., 2007; Bruno et al., 2017; Marichal-Cancino et al., 2018). Dans une étude récente effectuée chez le rat (Marichal-Cancino et al., 2016), l'injection bilatérale dans le striatum de l'endocannabinoïde 2-AGE, un agoniste endogène du GPR55, a augmenté leur performance dans le test du labyrinthe en T (« T-maze paradigme »), alors que l'injection de l'antagoniste CID16020036 nuit à leur apprentissage. Dans une seconde étude (Hurst et al., 2017), l'activation de GPR55 par le LPI a favorisé la formation de PLT aux synapses CA1 de l'hippocampe. Fait intéressant, la phase tardive de la PLT est caractérisée par la formation de nouvelles synapses (Bolshakov et al., 1997). Ces résultats suggèrent un rôle physiologique du GPR55 dans les mécanismes de l'apprentissage et de la mémoire.

Il est possible que GPR55 ait un rôle protecteur sur l'unité synaptique en situation de stress. Dans une étude récente (Shi et al., 2017), l'injection intrapéritonéale de l'agoniste O-1602 et de l'antagoniste CID16020036 ont respectivement produit un effet anxiolytique et anxiogène dans le modèle animal de stress inévitable chronique (« chronic unpredictable stress », CUS). Dans ce modèle animal, les comportements anxieux et dépressif sont généralement accompagnés d'une altération de l'arborisation dendritique et d'une diminution des neurotrophines et des protéines synaptiques (GluR1 et SVP) au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (Kang et al., 2012; Yuen et al., 2012; Duman, 2014; Bhagya et al., 2017). Similairement, l'administration d'O-1602 a amélioré les symptômes dépressifs chez les animaux exposés à un traitement de corticostérone (Wróbel et al., 2020). Fait intéressant, chez les personnes décédées par suicide l'expression de GPR55 est diminuée dans les régions corticales

impliquées dans la pathophysiologie de la dépression (García-Gutiérrez et al., 2018). Ainsi, il est possible que dans nos conditions l'activation de GPR55 ait protégé les synapses basales contre un facteur de stress (Kim et Leem, 2016).

Dans notre étude, le traitement pharmacologique avec le ML-193 n'a pas affecté l'expression des protéines synaptiques GluR1 et SVP. Il est probable que la diminution du nombre de synapses par le ML-193 soit le résultat d'une réorganisation des protéines pré- et postsynaptiques (Ahmari et al., 2000; Bresler et al., 2004). En revanche, leur expression a diminué par le traitement avec l'O-1602. Ce résultat est intéressant, puisqu'il suggère que l'augmentation des synapses pourrait avoir été restreinte au niveau des neurites proximales. Une diminution de la densité de contacts synaptiques au niveau distal pourrait expliquer nos résultats contradictoires. Il est également possible que l'augmentation de la densité de contacts synaptiques n'ait affecté que les neurones qui expriment GluR1. Similairement à CB1R, l'activité de GPR55 pourrait différer selon le type cellulaire ou selon la maturité de la synapse (Maccarrone et al., 2014; de Groot et al., 2017). Fait intéressant, une étude récente (Shi et al., 2017) a démontré qu'une injection intrapéritonéale d'O-1602 peut renverser l'augmentation de l'expression de GluR1 au niveau du cortex orbitofrontal induit par un paradigme de CUS. Toutefois, cette étude n'a pas testé l'impact du traitement à l'O-1602 sur l'expression de GluR1 en condition normale.

Effet du cannabidiol sur la densité de contacts synaptiques

Dès la caractérisation de GPR55, le CBD fut identifié comme un antagoniste (Ryberg et al., 2007). Par exemple, le laboratoire du Pr Bouchard a démontré qu'il régule négativement la croissance et le guidage des axones via le GPR55, en plus de diminuer l'aire de la surface des cônes de croissances, le nombre de filopodes et la longueur totale des neurites (Cherif et al., 2015). Curieusement, les résultats de la présente étude démontrent une augmentation de la densité de contacts synaptiques par le CBD et une diminution de l'expression des protéines synaptiques lorsque sa concentration augmente. L'effet du CBD sur la densité de contacts synaptiques est donc similaire à celui provoqué par l'activation de GPR55 avec l'agoniste O-1602. Similairement à l'O-1602, le CBD pourrait favoriser la formation ou le maintien des synapses seulement au niveau

des neurites basales (Kapfer et al., 2002). Par ailleurs, le mécanisme d'action du CBD pourrait être bidirectionnelle et dépendre de l'excitabilité neuronale (Ryan et al., 2009). Par exemple, deux études effectuées sur des cultures de neurones primaires traitées au CBD (Ryan et al., 2009; Bouron, 2018) ont rapporté une mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire.

D'autres études (Osborne et al., 2017; Fogaça et al., 2018; Sales et al., 2019) ont également rapporté une modulation positive de la densité de contacts synaptiques par le CBD. Similairement à l'O-1602, le potentiel protecteur du CBD est étudié dans plusieurs pathologies où l'intégrité des épines dendritiques est altérée telles que dans l'anxiété chronique, la dépression et la maladie d'Alzheimer (Campos et al., 2017; Fogaça et al., 2018; Hughes et Herron, 2019; Sales et al., 2019). Par exemple, une seule injection intrapéritonéale de CBD chez la souris est suffisante pour induire un effet antidépresseur rapide et prolongé, accompagné d'une augmentation de la densité des épines dendritiques, de la signalisation de BDNF et de l'expression des protéines synaptiques SVP et PSD95 au niveau du cortex préfrontal (Sales et al., 2019). Dans un modèle de CUS, l'injection intrapéritonéale de CBD bloque la réduction de la densité des épines dendritiques et de l'expression de la protéine SVP, et augmente l'expression de la protéine PSD95 au niveau de l'hippocampe (Fogaça et al., 2018). De plus, le CBD améliore les déficits cognitifs et renverse la réduction de la protéine SVP au niveau de l'hippocampe causés par une hémochromatose (Fagherazzi et al., 2012; da Silva et al., 2014). Récemment, le CBD a renversé les déficits causés à la PLT de l'hippocampe dans un modèle animal de maladie d'Alzheimer par un mécanisme indépendant des récepteurs CB1 et 5HT1 (Hughes et Herron, 2019). Plusieurs études ont d'ailleurs rapporté la faible affinité du CBD pour CB1R ou CB2R (Ryberg et al., 2007; Ross, 2009). Cependant, le CBD a un mécanisme d'action très complexe et plusieurs autres récepteurs peuvent être impliqués dans sa pharmacodynamie (Franco et Perucca, 2019; Sales et al., 2019).

Conclusion

L'identification des mécanismes moléculaires fondamentaux régulant la connexion entre deux neurones fournira d'importantes informations sur le développement et la maturation du système nerveux. Les résultats de cette étude ont permis d'évaluer la contribution de GPR55 à la formation de contacts synaptiques durant le développement. Son blocage nuit à la formation des contacts synaptique, alors qu'elle est augmentée par son activation. De plus, dans nos conditions le CBD a augmenté la synaptogenèse. D'autres expériences seront toutefois nécessaires afin de déterminer si la modulation de la densité de contacts synaptiques par le GPR55 est uniforme à travers l'arbre dendritique et si elle diffère selon le type neuronal ou la maturité de la synapse. Il sera également important de déterminer si ces nouveaux contacts synaptiques sont fonctionnels.

Chapitre 3 – Discussion générale

Contribution de GPR55 à la synaptogenèse

Les recherches actuelles démontrent que les molécules et mécanismes cellulaires impliqués dans le guidage et la croissance des axones pourraient être également impliqués dans la formation des contacts synaptiques (Shen et Cowan, 2010). Par exemple, le traitement pharmacologique des cultures de neurones primaires avec la molécule de guidage nétrine-1 augmente le nombre de synapses glutamatergiques (Goldman et al., 2013). Durant la croissance et le guidage des axones, la concentration du Ca^{2+} intracellulaire influence la réponse cellulaire à la nétrine-1 (Hong et al., 2000; Duquette et Lamarche-Vane, 2020). Celle-ci est également influencée par les kinases PI3K et MAPK-ERK $\frac{1}{2}$, ainsi que par la phospholipase C- γ (PLC γ) (Ming et al., 1999; Forcet et al., 2002; White et Sacks, 2010). Le Ca^{2+} est une composante essentielle dans l'établissement et l'élimination de la synapse (Mateos-Aparicio et Rodríguez-Moreno, 2020). Il pourrait y avoir un lien direct entre la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire et le dynamisme du cytosquelette d'actine (Gasperini et al., 2017). Les molécules et mécanismes cellulaires impliqués dans la signalisation du Ca^{2+} pourraient être d'importants modulateurs de la synaptogenèse (Sun et Alkon, 2009). Fait intéressant, l'activation de GPR55 provoque la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire et l'activation de la voie des MAPK-ERK $\frac{1}{2}$, des GTPases de type Rho et de la PKC (Alhouayek et al., 2018). Les résultats de la présente étude démontrent que l'activation de GPR55 augmente la densité de contacts synaptiques au niveau basal de l'arbre dendritique, alors qu'elle est diminuée par son blocage.

Considérant l'expression de GPR55 et de ses ligands endogènes durant le développement embryonnaire, ainsi que son rôle dans la croissance et le guidage des axones, GPR55 pourrait être un important modulateur de la synaptogenèse (Cherif et al., 2015; Guy et al., 2015). La mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire par GPR55 pourrait augmenter le dynamisme du cytosquelette d'actine et ainsi faciliter la formation et la motilité des filopodes. (Hama et al., 2004; Sun et Alkon, 2009; Mogha et al., 2012; Sen et al., 2016; Chen et al., 2018; Haque et al., 2018). L'augmentation du nombre de filopodes axonaux et dendritiques augmente la probabilité qu'il y ait un contact

entre les terminaisons pré- et postsynaptiques (Cherif et al., 2015). De plus, le GPR55 pourrait influencer indirectement la synaptogenèse en modulant la réponse cellulaire à la nétrine-1 (Hong et al., 2000; Shen et al., 2006; Yao et al., 2006; Gasperini et al., 2017; Duquette et Lamarche-Vane, 2020).

Les résultats de cette étude suggèrent également que la modulation de GPR55 n'a pas le même impact au niveau des neurites basales et distales, puisque l'augmentation de la densité des contacts synaptiques a été accompagnée d'une diminution de l'expression globale des protéines synaptiques GluR1 et SVP. La composition moléculaire des synapses peut différer selon leur localisation sur l'arbre dendritique (Ferreira et al., 2020). Depuis quelques années, les recherches considèrent que chaque neurite devrait être considérée comme une unité fondamentale de signalisation (Branco et Häusser, 2010). Ainsi, dépendamment de sa distribution spatiale et de sa composition, la réponse de la synapse à un modulateur peut différer (Rubio, 2000; Köhr, 2006; Delatour et al., 2020; Ferreira et al., 2020). De plus, le développement temporel des synapses glutamatergiques diffère entre le domaine basal et distal (Kelsch et al., 2008). Fait intéressant, une étude sur des cultures de neurones primaires (de Groot et al., 2017) a démontré que le CB1R et le CB2R régulent différemment la formation des synapses GABAergiques selon la maturité du segment dendritique.

Justification du modèle

Le choix de la culture de neurones primaires comme modèle d'étude est basé sur plusieurs raisons. Premièrement, la culture cellulaire permet de simplifier et de contrôler l'environnement. Ainsi, en utilisant un milieu de culture sans sérum et en prenant soin d'enlever les méninges lors de la dissection, on peut obtenir des cultures primaires homogènes de neurones corticaux sans se soucier de l'influence d'autres types cellulaires (Brewer et al., 1993). La culture primaire de neurones nous permet aussi de facilement contrôler la densité cellulaire et les conditions d'expérimentations. De plus, l'utilisation de ce modèle *in vitro* nous permet d'appliquer des traitements pharmacologiques et d'en voir l'effet directement sur les neurones en développement sans se soucier de la pharmacocinétique de nos molécules. Deuxièmement, la culture primaire de neurones est un bon modèle pour étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans la croissance des neurites et dans la formation des synapses (Carter et Shieh, 2010). Puisque les neurones conservent l'identité de la région de laquelle ils ont été isolés, leur morphologie et les mécanismes impliqués dans le développement des réseaux corticaux sont similaires à ce qu'il est observé *in vivo* (Lesuisse et Martin, 2002; Carter et Shieh, 2010). Comme la densité cellulaire est contrôlable, il nous a été possible de quantifier la densité de contacts synaptiques sur des neurites isolées. Finalement, les mécanismes moléculaires impliqués dans la croissance et le guidage des axones, et possiblement aussi ceux impliqués dans la synaptogenèse, semblent être conservés à travers les mammifères (Stoeckli, 2018). Ainsi, les résultats de cette étude sont potentiellement transposables à l'humain.

Malgré les nombreux avantages qu'apporte la culture primaire, l'utilisation de ce modèle *in vitro* comporte quelques difficultés et limitations. Puisque la culture primaire de neurones corticaux consiste en l'isolement de neurones non immortalisés, les neurones doivent être obtenus à partir de cerveaux embryonnaires, et ce, pour chaque culture. Or, la dissection et la préparation des cultures sont des techniques laborieuses qui nécessitent beaucoup d'habiletés et d'expériences. L'isolation des neurones corticaux repose sur des dissociations mécaniques (trituration) et enzymatiques (trypsine, DNAase) qui peuvent affecter l'intégrité des neurones. De plus, l'état de la matrice (poly-D-lysine) détermine largement la santé et le développement des neurones. Un mauvais revêtement des lamelles de verre peut provoquer le détachement des

neurones après quelques jours de culture. Les conditions qui déterminent un bon revêtement sont pour le moment peu connues et sont à l'étude au sein de notre laboratoire. Nos méthodes d'analyse (immunocytochimie et électrophysiologie) nécessitent également une faible densité neuronale, ce qui peut affecter la survie des neurones puisque celle-ci dépend entre autres des facteurs trophiques issus des neurones et des cellules gliales environnantes (Kaech et Banker, 2006). Afin de contrer cette limitation, il est possible d'ajouter au milieu de culture des suppléments (B-27, N2) qui contiennent plusieurs facteurs trophiques et des antioxydants (Brewer et al., 1993). Ainsi, la survie des cultures primaires repose également sur la qualité de ces suppléments. Cet aspect est particulièrement important pour les cultures qui doivent être maintenues sur une longue période. Afin de maintenir un apport constant de facteurs trophiques, le milieu de culture doit être rafraîchi tous les 3-4 jours. Ces manipulations sont délicates, puisque les neurones sont très sensibles aux changements de leur environnement (vibration, température, pH, humidité, luminosité, etc.). Malgré les nombreuses précautions, la qualité d'une culture peut grandement varier d'une semaine à l'autre. Comme le soulignent Stefanie Kaech et Gary Banker (2006), « *Choosing to work with primary neuronal cultures means accepting the fact that there will be some bad culture days.* » (Choisir de travailler avec les cultures primaires de neurones, c'est accepter le fait qu'il y aura des jours de mauvaises cultures [traduction libre]).

Bien qu'il soit relativement facile de cultiver des neurones *in vitro* sur une courte période (4-5 DIV), tel que pour étudier leur développement précoce, il est souvent plus difficile d'obtenir des cellules en santé sur un plus long terme (10 DIV), comme c'est le cas dans notre étude de la synaptogenèse. De plus, pour réussir à effectuer des enregistrements en électrophysiologie de type patch-clamp, il est primordial que les neurones soient en parfaite santé pour qu'ils puissent supporter plusieurs changements importants. Le premier est le transfert de l'incubateur vers la chambre d'enregistrement, ce qui implique un changement du milieu de culture vers le liquide céphalo-rachidien artificiel. La membrane des cellules doit ensuite être rompue à l'aide de la pipette d'enregistrement, et cette même cellule doit demeurer en vie plusieurs dizaines de minutes pendant lesquelles les activités synaptiques sont enregistrées. Ainsi, les analyses en électrophysiologie, bien que prévues dans le projet, n'ont pas encore pu être réalisées.

Limitations

L'interprétation de cette étude est limitée par l'absence d'expériences pharmacologiques sur des cultures primaires de neurones corticaux provenant d'embryons murins *gpr55*^{-/-}. Pour contrer cette limitation, nous avons opté pour des agonistes et antagonistes hautement sélectifs de GPR5 (Heynen-Genel et al., 2010). Il est tout de même possible que ces molécules puissent agir sur d'autres récepteurs. Les résultats associés au CBD sont particulièrement affectés par cette réalité, car plus de 20 récepteurs peuvent être impliqués dans sa pharmacologie (Franco et Perucca, 2019). Il est également possible que les synapses nouvelles formées à la suite du traitement avec l'O-1602 et le CBD soient immatures (Sanes et al., 2011). Des expériences en électrophysiologie permettront d'évaluer la fonctionnalité de ces synapses.

Les cultures primaires de neurones corticaux sont également une simplification de la réalité. Par exemple, les cellules gliales sont très peu présentes dans nos conditions. Or, elles sont considérées comme une composante importante des synapses du SNC puisqu'elles y régulent la neurotransmission (Araque et al., 1999). De plus, les cellules gliales sont impliquées dans le développement et la plasticité des contacts synaptiques (Allen et Eroglu, 2017). Par exemple, par la sécrétion de facteurs de croissances telles que Nétrine-1, elles facilitent la formation et la maturation des synapses (Ullian et al., 2001; Colón-Ramos et al., 2007). En modulant l'excitabilité présynaptique, elles influencent aussi la formation de DLT (Manninen et al., 2020). Pour cette étude, nous avons préféré commencer par un système simplifié et ajouter graduellement des éléments de complexités. Ainsi, nous prévoyons prochainement ajouter des astrocytes à nos cultures primaires de neurones corticaux afin de déterminer l'impact du GPR55 astrocytaire sur la formation de contacts synaptiques.

Portée scientifique

Les résultats de cette étude ont démontré que GPR55 contribue à la formation des synapses entre les neurones corticaux durant le développement. Ces résultats contribuent à l'amélioration de nos connaissances sur le développement et la maturation du SNC. De plus, étant donné que cette recherche porte sur des mécanismes fondamentaux, ces résultats pourront possiblement être transposés à d'autres systèmes et permettront éventuellement le traitement de pathologies présentement incurables, tels que des maladies congénitales, neurodégénératives ou post-traumatiques où le nombre de synapses est affecté (Swiech et al., 2008). De plus, les résultats de cette étude aideront à la compréhension des déficits développementaux induits par la consommation périnatale de CBD (Grant et al., 2018). Les données récoltées mèneront potentiellement à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques et éventuellement au développement de nouveaux agents pouvant traiter les déficits des enfants nés de mères consommatrices, mais aussi les lésions du système visuel qui sont d'origine post-traumatique ou secondaire à une autre pathologie.

Consommation de cannabis durant la période périnatale

Les Canadiens sont parmi les plus grands consommateurs de cannabis (Canadian Psychiatric Association, 2017). L'augmentation de sa disponibilité et de sa qualité entraînera probablement une augmentation de sa consommation chez les femmes en âge de procréer (Mark et al., 2017). Malgré la connaissance des risques pour la santé du fœtus, le cannabis demeure la drogue la plus consommée chez la femme au cours de la grossesse et de l'allaitement (Grant et al., 2018). Selon une étude canadienne (Westfall et al., 2009), 68 % d'entre elles en consomment pour contrer les nausées associées à la grossesse. Toutefois, les composés actifs du cannabis traversent rapidement la barrière placentaire, s'accumulent dans les tissus fœtaux et sont excrétés dans le lait maternel (Conner et al., 2015; Chasnoff, 2017; Fantasia, 2017; Wang, 2017). L'exposition fœtale au cannabis peut affecter le développement physique et cognitif de l'enfant, et pourrait également affecter l'acuité visuelle (Grant et al., 2018; Cécyre et al., 2020a; Zantut et al., 2020). Les récepteurs aux cannabinoïdes classiques (CB1R et CB2R) peuvent être responsables de ces effets néfastes. Toutefois, le cannabis comporte plus de 113 phytocannabinoïdes et certains d'entre

eux, tels que le CBD, ont peu d'affinité pour CB1R ou CB2R (Ryberg et al., 2007; Ross, 2009; Aizpurua-Olaizola et al., 2016). Comme GPR55 est impliqué dans la croissance et le guidage des axones, en plus de contribuer à la formation et à la réorganisation des synapses, son activation exogène via le THC ou le CBD pourrait en partie expliquer les déficits cognitifs observés chez les enfants nés de mères consommatrices (Balenga et al., 2011b; Cherif et al., 2015).

Utilisation du cannabidiol chez l'enfant

Les résultats de cette étude suggèrent également que l'utilisation du CBD à fin médicale chez l'enfant telle que pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), devrait être contre-indiquée ou utilisée avec prudence due à son possible impact sur le développement des circuits corticaux (Burggren et al., 2019). Cependant, pour certaines pathologies telles que l'épilepsie, les bienfaits associés au CBD surpassent largement les risques développementaux (Golub et Reddy, 2021). Par exemple, les enfants épileptiques ont un risque accru de mortalité, démontrent davantage d'idées suicidaires et sont plus à risques de développer des troubles d'apprentissages (Autry et al., 2010; Jones et al., 2013; Kasradze et al., 2021). Malheureusement, 30 % d'entre eux sont réfractaires aux traitements standards (Raucci et al., 2020). En diminuant l'excitabilité neuronale, entre autres par le blocage du GPR55, le CBD est une voie prometteuse dans le traitement de l'épilepsie (Kaplan et al., 2017). En 2018, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (« Food and Drug Administration », FDA) a approuvé le médicament Epidiolex® pour le traitement de deux formes sévères d'épilepsie chez l'enfant (le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut). En plus d'être bien toléré chez l'enfant, le CBD peut également moduler l'anxiété et la dépression, qui sont des comorbidités fréquentes chez les patients épileptiques (Golub et Reddy, 2021).

Perspectives

L'objectif de cette étude était de quantifier le nombre de synapses glutamatergiques dans des cultures de neurones corticaux primaires à la suite de leur traitement par des agonistes ou des antagonistes de GPR55. Nous avons également évalué si ces altérations anatomiques ont des répercussions sur l'expression des protéines synaptiques GluR1 et SVP. Les résultats de cette recherche suggèrent une contribution de GPR55 à la synaptogenèse. D'autres expériences *in vitro* et *in vivo* sont envisagées afin d'approfondir sa contribution au développement et au maintien des synapses. De plus, des expériences génétiques (souris *gpr55*^{-/-}) seront nécessaires pour valider la spécificité de nos traitements pharmacologiques.

Tout d'abord, il sera important de déterminer si la modulation de la formation de contacts synaptiques par GPR55 est uniforme à travers l'arbre dendritique. Ainsi, la densité de contacts synaptiques pourrait être quantifiée sur les neurites distales et comparée avec les résultats de cette étude. Il serait aussi nécessaire d'évaluer la distribution de GPR55 sur l'arbre dendritique et de déterminer s'il est localisé du côté pré- et/ou postsynaptique. Le mécanisme moléculaire par lequel GPR55 module la densité de contacts synaptiques devra aussi être déterminé. Selon les voies de signalisation connues de GPR55, nous émettons l'hypothèse qu'il influence la synaptogenèse via la protéine kinase C (PKC), la MAPK-ERK $\frac{1}{2}$ et la phospholipase C (PLC), puisque ces enzymes sont impliquées dans la réorganisation de l'actine-F et dans la formation de synapses (Hama et al., 2004; Sun et Alkon, 2009; Mogha et al., 2012).

Ensuite, il serait nécessaire d'évaluer la fonctionnalité de ces nouveaux contacts synaptiques. L'enregistrement des courants postsynaptiques excitateurs miniatures (mCPEs) sur des neurones entiers en patch-clamp permettrait de déterminer si l'augmentation du nombre de contacts synaptiques médiée par l'activation de GPR55 est corrélée avec un changement fonctionnel dans la transmission synaptique. Ces expériences en électrophysiologie nous renseigneraient également sur la localisation pré- ou postsynaptique de GPR55 à la synapse.

Il serait également intéressant d'évaluer si GPR55 module le nombre des précurseurs synaptiques, puisque la formation des synapses est souvent initiée par l'interaction entre les filopodes dendritiques et axonaux.

Finalement, l'objectif final de cette étude sera de déterminer si GPR55 module la synaptogenèse *in vivo*. Pour ce faire, il serait possible d'injecter des agonistes et des antagonistes du GPR55 au niveau de l'hippocampe de la souris. Par la suite, le nombre et la morphologie des épines dendritiques des neurones hippocampiques pourront être évalués en utilisant la coloration de Colgi-cox. De plus, il serait très intéressant de déterminer *in vivo* l'impact de la consommation de cannabis durant la période de grossesse chez la progéniture de la souris.

Annexe

Collaboration sur un article scientifique au cours du mémoire

1. Laroche, S., Stil, A., Germain, P., Cherif, H., Chemtob, S. et Bouchard, J. F. (2021, Jun 30). Participation of L-Lactate and Its Receptor HCAR1/GPR81 in Neurovisual Development. *Cells*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/cells10071640>

Prix remporté au cours du mémoire

1. Prix d'excellence du Réseau de recherche en santé de la vision, catégorie des présentations par affiche, 2021

Bourses reçues au cours du mémoire

1. Bourse d'excellence, Études supérieures et postdoctorales – École d'optométrie de l'Université de Montréal, 2018
2. Bourse d'excellence Louise et Bernard Lamarre, Études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal, 2019
3. Bourse d'excellence, Études supérieures et postdoctorales – École d'optométrie de l'Université de Montréal, 2019

Bibliographie

- Abbas Farishta, R., Robert, C., Turcot, O., Thomas, S., Vanni, M. P., Bouchard, J. F. et Casanova, C. (2015, Dec). Impact of CB1 Receptor Deletion on Visual Responses and Organization of Primary Visual Cortex in Adult Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56(13), 7697-7707. <https://doi.org/10.1167/iops.15-17690>
- Aguado, T., Monory, K., Palazuelos, J., Stella, N., Cravatt, B., Lutz, B., Marsicano, G., Kokaia, Z., Guzmán, M. et Galve-Roperh, I. (2005, Oct). The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *Faseb j*, 19(12), 1704-1706. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3995fje>
- Ahmari, S. E., Buchanan, J. et Smith, S. J. (2000, May). Assembly of presynaptic active zones from cytoplasmic transport packets. *Nat Neurosci*, 3(5), 445-451. <https://doi.org/10.1038/74814>
- Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Öztürk, E., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Etxebarria, N. et Usobiaga, A. (2016). Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *Journal of Natural Products*, 79(2), 324-331. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00949>
- Aldridge, G. M., Podrebarac, D. M., Greenough, W. T. et Weiler, I. J. (2008, Jul 30). The use of total protein stains as loading controls: an alternative to high-abundance single-protein controls in semi-quantitative immunoblotting. *J Neurosci Methods*, 172(2), 250-254. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.05.003>
- Alhouayek, M., Masquelier, J. et Muccioli, G. G. (2018, Jun). Lysophosphatidylinositols, from Cell Membrane Constituents to GPR55 Ligands. *Trends Pharmacol Sci*, 39(6), 586-604. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.011>
- Allen, N. J. et Eroglu, C. (2017, Nov 1). Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron*, 96(3), 697-708. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.056>
- Alsina, B., Vu, T. et Cohen-Cory, S. (2001, Nov). Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci*, 4(11), 1093-1101. <https://doi.org/10.1038/nn735>
- Anavi-Goffer, S. et Mulder, J. (2009, Jul 6). The polarised life of the endocannabinoid system in CNS development. *ChemBioChem*, 10(10), 1591-1598. <https://doi.org/10.1002/cbic.200800827>
- Andradas, C., Caffarel, M. M., Pérez-Gómez, E., Salazar, M., Lorente, M., Velasco, G., Guzmán, M. et Sánchez, C. (2011, 2011/01/01). The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. *Oncogene*, 30(2), 245-252. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.402>
- Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R. P. et Haydon, P. G. (1999, May). Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci*, 22(5), 208-215. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01349-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01349-6)
- Argaw, A., Duff, G., Zabouri, N., Cecyre, B., Chaîne, N., Cherif, H., Tea, N., Lutz, B., Ptito, M. et Bouchard, J. F. (2011, Jan 26). Concerted action of CB1 cannabinoid receptor and deleted

- in colorectal cancer in axon guidance. *J Neurosci*, 31(4), 1489-1499. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4134-09.2011>
- Ashton, J. C. (2012, Mar). The use of knockout mice to test the specificity of antibodies for cannabinoid receptors. *Hippocampus*, 22(3), 643-644. <https://doi.org/10.1002/hipo.20946>
- Atwood, B. K., Wager-Miller, J., Haskins, C., Straiker, A. et Mackie, K. (2012). Functional Selectivity in CB₂; Cannabinoid Receptor Signaling and Regulation: Implications for the Therapeutic Potential of CB₂; Ligands. *Mol Pharmacol*, 81(2), 250. <https://doi.org/10.1124/mol.111.074013>
- Augustin, S. M. et Lovinger, D. M. (2018, 2018/09/19). Functional Relevance of Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity in the Central Nervous System. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(9), 2146-2161. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00508>
- Autry, A. R., Trevathan, E., Van Naarden Braun, K. et Yeargin-Allsopp, M. (2010, Apr). Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol*, 25(4), 441-447. <https://doi.org/10.1177/0883073809348355>
- Baker, D., Pryce, G., Davies, W. L. et Hiley, C. R. (2006, Jan). In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 27(1), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.11.003>
- Balenga, N. A., Aflaki, E., Kargl, J., Platzer, W., Schröder, R., Blättermann, S., Kostenis, E., Brown, A. J., Heinemann, A. et Waldhoer, M. (2011a, Oct). GPR55 regulates cannabinoid 2 receptor-mediated responses in human neutrophils. *Cell Res*, 21(10), 1452-1469. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.60>
- Balenga, N. A., Henstridge, C. M., Kargl, J. et Waldhoer, M. (2011b). Pharmacology, signaling and physiological relevance of the G protein-coupled receptor 55. *Adv Pharmacol*, 62, 251-277. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385952-5.00004-x>
- Balenga, N. A., Martínez-Pinilla, E., Kargl, J., Schröder, R., Peinhaupt, M., Platzer, W., Bálint, Z., Zamarbide, M., Dopeso-Reyes, I. G., Ricobaraza, A., Pérez-Ortiz, J. M., Kostenis, E., Waldhoer, M., Heinemann, A. et Franco, R. (2014, Dec). Heteromerization of GPR55 and cannabinoid CB₂ receptors modulates signalling. *Br J Pharmacol*, 171(23), 5387-5406. <https://doi.org/10.1111/bph.12850>
- Bass, J. J., Wilkinson, D. J., Rankin, D., Phillips, B. E., Szewczyk, N. J., Smith, K. et Atherton, P. J. (2017). An overview of technical considerations for Western blotting applications to physiological research. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 27(1), 4-25. <https://doi.org/10.1111/sms.12702>
- Begbie, J., Doherty, P. et Graham, A. (2004, Sep). Cannabinoid receptor, CB₁, expression follows neuronal differentiation in the early chick embryo. *J Anat*, 205(3), 213-218. <https://doi.org/10.1111/j.0021-8782.2004.00325.x>
- Berghuis, P., Dobszay, M. B., Wang, X., Spano, S., Ledda, F., Sousa, K. M., Schulte, G., Ernfors, P., Mackie, K., Paratcha, G., Hurd, Y. L. et Harkany, T. (2005, Dec 27). Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(52), 19115-19120. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509494102>
- Berghuis, P., Rajnicek, A. M., Morozov, Y. M., Ross, R. A., Mulder, J., Urban, G. M., Monory, K., Marsicano, G., Matteoli, M., Canty, A., Irving, A. J., Katona, I., Yanagawa, Y., Rakic, P., Lutz,

- B., Mackie, K. et Harkany, T. (2007, May 25). Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science*, 316(5828), 1212-1216. <https://doi.org/10.1126/science.1137406>
- Berrendero, F., Sepe, N., Ramos, J. A., Di Marzo, V. et Fernández-Ruiz, J. J. (1999, 1999/09/01). Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period [[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(19990901\)33:3<181::AID-SYN3>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19990901)33:3<181::AID-SYN3>3.0.CO;2-R)]. *Synapse*, 33(3), 181-191. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(19990901\)33:3<181::AID-SYN3>3.0.CO;2-R](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19990901)33:3<181::AID-SYN3>3.0.CO;2-R)
- Bhagya, V. R., Srikumar, B. N., Veena, J. et Shankaranarayana Rao, B. S. (2017, 2017/08/01). Short-term exposure to enriched environment rescues chronic stress-induced impaired hippocampal synaptic plasticity, anxiety, and memory deficits [<https://doi.org/10.1002/jnr.23992>]. *Journal of Neuroscience Research*, 95(8), 1602-1610. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jnr.23992>
- Bilimoria, P. M. et Bonni, A. (2013, Feb). Molecular control of axon branching. *Neuroscientist*, 19(1), 16-24. <https://doi.org/10.1177/1073858411426201>
- Bisogno, T., Howell, F., Williams, G., Minassi, A., Cascio, M. G., Ligresti, A., Matias, I., Schiano-Moriello, A., Paul, P., Williams, E. J., Gangadharan, U., Hobbs, C., Di Marzo, V. et Doherty, P. (2003, Nov 10). Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol*, 163(3), 463-468. <https://doi.org/10.1083/jcb.200305129>
- Bisogno, T., Melck, D., Bobrov, M. Y., Gretskeya, N. M., Bezuglov, V. V., De Petrocellis, L. et Di Marzo, V. (2000). N-acyl-dopamines: novel synthetic CB1 cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochemical Journal*, 351(3), 817-824. <https://doi.org/10.1042/bj3510817>
- Bolshakov, V. Y., Golan, H., Kandel, E. R. et Siegelbaum, S. A. (1997, 1997/09/01/). Recruitment of New Sites of Synaptic Transmission During the cAMP-Dependent Late Phase of LTP at CA3-CA1 Synapses in the Hippocampus. *Neuron*, 19(3), 635-651. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80377-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80377-3)
- Bondarenko, A., Waldeck-Weiermair, M., Naghdi, S., Poteser, M., Malli, R. et Graier, W. F. (2010, Sep). GPR55-dependent and -independent ion signalling in response to lysophosphatidylinositol in endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 161(2), 308-320. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00744.x>
- Bouchard, J.-F., Horn, K. E., Stroh, T. et Kennedy, T. E. (2008, 2008/10/01). Depolarization recruits DCC to the plasma membrane of embryonic cortical neurons and enhances axon extension in response to netrin-1 [<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05609.x>]. *J Neurochem*, 107(2), 398-417. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05609.x>
- Bouchard, J. F., Casanova, C., Cécycy, B. et Redmond, W. J. (2016). Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plast*, 2016, 9247057. <https://doi.org/10.1155/2016/9247057>
- Bouchard, J. F., Moore, S. W., Tritsch, N. X., Roux, P. P., Shekarabi, M., Barker, P. A. et Kennedy, T. E. (2004, Mar 24). Protein kinase A activation promotes plasma membrane insertion of

- DCC from an intracellular pool: A novel mechanism regulating commissural axon extension. *J Neurosci*, 24(12), 3040-3050. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4934-03.2004>
- Bouron, A. (2018, Jun). Phyto and endocannabinoids exert complex actions on calcium and zinc signaling in mouse cortical neurons. *Biochem Pharmacol*, 152, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.04.003>
- Bouskila, J., Burke, M. W., Zabouri, N., Casanova, C., Ptito, M. et Bouchard, J. F. (2012, Jan 27). Expression and localization of the cannabinoid receptor type 1 and the enzyme fatty acid amide hydrolase in the retina of vervet monkeys. *Neuroscience*, 202, 117-130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.041>
- Bouskila, J., Harrar, V., Javadi, P., Beierschmitt, A., Palmour, R., Casanova, C., Bouchard, J. F. et Ptito, M. (2016a). Cannabinoid Receptors CB1 and CB2 Modulate the Electroretinographic Waves in Vervet Monkeys. *Neural Plast*, 2016, 1253245. <https://doi.org/10.1155/2016/1253245>
- Bouskila, J., Harrar, V., Javadi, P., Casanova, C., Hirabayashi, Y., Matsuo, I., Ohyama, J., Bouchard, J. F. et Ptito, M. (2016b, Jan). Scotopic vision in the monkey is modulated by the G protein-coupled receptor 55. *Vis Neurosci*, 33, E006. <https://doi.org/10.1017/s095252381600002x>
- Bouskila, J., Javadi, P., Casanova, C., Ptito, M. et Bouchard, J. F. (2013a, Aug 1). Müller cells express the cannabinoid CB2 receptor in the vervet monkey retina. *J Comp Neurol*, 521(11), 2399-2415. <https://doi.org/10.1002/cne.23333>
- Bouskila, J., Javadi, P., Casanova, C., Ptito, M. et Bouchard, J. F. (2013b). Rod photoreceptors express GPR55 in the adult vervet monkey retina. *PLoS One*, 8(11), e81080-e81080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081080>
- Bouskila, J., Javadi, P., Elkrief, L., Casanova, C., Bouchard, J. F. et Ptito, M. (2016c). A Comparative Analysis of the Endocannabinoid System in the Retina of Mice, Tree Shrews, and Monkeys. *Neural Plast*, 2016, 3127658. <https://doi.org/10.1155/2016/3127658>
- Boyer, N. P. et Gupton, S. L. (2018). Revisiting Netrin-1: One Who Guides (Axons). *Front Cell Neurosci*, 12, 221. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00221>
- Bradshaw, H. B., Rimmerman, N., Hu, S. S., Benton, V. M., Stuart, J. M., Masuda, K., Cravatt, B. F., O'Dell, D. K. et Walker, J. M. (2009, May 21). The endocannabinoid anandamide is a precursor for the signaling lipid N-arachidonoyl glycine by two distinct pathways. *BMC biochemistry*, 10, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-10-14>
- Branco, T. et Häusser, M. (2010, Aug). The single dendritic branch as a fundamental functional unit in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*, 20(4), 494-502. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.07.009>
- Bresler, T., Shapira, M., Boeckers, T., Dresbach, T., Futter, M., Garner, C. C., Rosenblum, K., Gundelfinger, E. D. et Ziv, N. E. (2004, Feb 11). Postsynaptic density assembly is fundamentally different from presynaptic active zone assembly. *J Neurosci*, 24(6), 1507-1520. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3819-03.2004>
- Brewer, G. J., Torricelli, J. R., Evege, E. K. et Price, P. J. (1993, Aug 1). Optimized survival of hippocampal neurons in B27-supplemented Neurobasal, a new serum-free medium combination. *J Neurosci Res*, 35(5), 567-576. <https://doi.org/10.1002/jnr.490350513>

- Brose, K., Bland, K. S., Wang, K. H., Arnott, D., Henzel, W., Goodman, C. S., Tessier-Lavigne, M. et Kidd, T. (1999, 1999/03/19/). Slit Proteins Bind Robo Receptors and Have an Evolutionarily Conserved Role in Repulsive Axon Guidance. *Cell*, 96(6), 795-806. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80590-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80590-5)
- Brose, N. (1999, Nov). Synaptic cell adhesion proteins and synaptogenesis in the mammalian central nervous system. *Naturwissenschaften*, 86(11), 516-524. <https://doi.org/10.1007/s001140050666>
- Brown, A. J. (2007, Nov). Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*, 152(5), 567-575. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707481>
- Brown, A. J., Daniels, D. A., Kassim, M., Brown, S., Haslam, C. P., Terrell, V. R., Brown, J., Nichols, P. L., Staton, P. C., Wise, A. et Dowell, S. J. (2011, Apr). Pharmacology of GPR55 in yeast and identification of GSK494581A as a mixed-activity glycine transporter subtype 1 inhibitor and GPR55 agonist. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 337(1), 236-246. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.172650>
- Bruno, A. M.-C., Alfonso, F.-V., Alejandra, E. R.-C., Monica, M.-D. et Oscar, P.-G. (2017). Advances in the Physiology of GPR55 in the Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*, 15(5), 771-778. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1570159X14666160729155441>
- Buck, K. B. et Zheng, J. Q. (2002, Nov 1). Growth cone turning induced by direct local modification of microtubule dynamics. *J Neurosci*, 22(21), 9358-9367. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-21-09358.2002>
- Burggren, A. C., Shirazi, A., Ginder, N. et London, E. D. (2019). Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 45(6), 563-579. <https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1634086>
- Cabelli, R. J., Hohn, A. et Shatz, C. J. (1995, Mar 17). Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. *Science*, 267(5204), 1662-1666. <https://doi.org/10.1126/science.7886458>
- Cadas, H., di Tomaso, E. et Piomelli, D. (1997). Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(4), 1226-1242. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-04-01226.1997>
- Callén, L., Moreno, E., Barroso-Chinea, P., Moreno-Delgado, D., Cortés, A., Mallol, J., Casadó, V., Lanciego, J. L., Franco, R., Lluís, C., Canela, E. I. et McCormick, P. J. (2012). Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. *J Biol Chem*, 287(25), 20851-20865. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335273>
- Campbell, D. S., Regan, A. G., Lopez, J. S., Tannahill, D., Harris, W. A. et Holt, C. E. (2001, Nov 1). Semaphorin 3A elicits stage-dependent collapse, turning, and branching in *Xenopus* retinal growth cones. *J Neurosci*, 21(21), 8538-8547. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-21-08538.2001>
- Campos, A. C., Fogaça, M. V., Scarante, F. F., Joca, S. R. L., Sales, A. J., Gomes, F. V., Sonogo, A. B., Rodrigues, N. S., Galve-Roperh, I. et Guimarães, F. S. (2017). Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. *Front Pharmacol*, 8, 269. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00269>

- Canadian Psychiatric Association. (2017, 2017). *Declaration de principes: Les répercussions de la légalisation du cannabis sur les jeunes et les jeunes adultes*.
- Cantarella, G., Scollo, M., Lempereur, L., Sacconi-Jotti, G., Basile, F. et Bernardini, R. (2011, 2011/08/15/). Endocannabinoids inhibit release of nerve growth factor by inflammation-activated mast cells. *Biochem Pharmacol*, 82(4), 380-388. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.004>
- Carlson, G., Wang, Y. et Alger, B. E. (2002, 2002/08/01). Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 5(8), 723-724. <https://doi.org/10.1038/nn879>
- Carter, M. et Shieh, J. C. (2010). Chapter 13 - Cell Culture Techniques. Dans M. Carter et J. C. Shieh (dir.), *Guide to Research Techniques in Neuroscience* (p. 281-296). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374849-2.00013-6>
- Cécyre, B., Bachand, I., Papineau, F., Brochu, C., Casanova, C. et Bouchard, J.-F. (2020a). Cannabinoids affect the mouse visual acuity via the cannabinoid receptor type 2. *Scientific reports*, 10(1), 15819-15819. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72553-y>
- Cécyre, B., Bachand, I., Papineau, F., Brochu, C., Casanova, C. et Bouchard, J. F. (2020b, Sep 25). Cannabinoids affect the mouse visual acuity via the cannabinoid receptor type 2. *Scientific reports*, 10(1), 15819. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72553-y>
- Cécyre, B., Monette, M., Beudjekian, L., Casanova, C. et Bouchard, J. F. (2014a). Localization of diacylglycerol lipase alpha and monoacylglycerol lipase during postnatal development of the rat retina. *Front Neuroanat*, 8, 150. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00150>
- Cécyre, B., Thomas, S., Ptito, M., Casanova, C. et Bouchard, J. F. (2014b, Feb). Evaluation of the specificity of antibodies raised against cannabinoid receptor type 2 in the mouse retina. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 387(2), 175-184. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0930-8>
- Cécyre, B., Zabouri, N., Huppé-Gourgues, F., Bouchard, J.-F. et Casanova, C. (2013a). Roles of Cannabinoid Receptors Type 1 and 2 on the Retinal Function of Adult Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(13), 8079-8090. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12514>
- Cécyre, B., Zabouri, N., Huppe-Gourgues, F., Bouchard, J. F. et Casanova, C. (2013b, Dec 11). Roles of cannabinoid receptors type 1 and 2 on the retinal function of adult mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54(13), 8079-8090. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12514>
- Chasnoff, I. J. (2017, Jan). Medical marijuana laws and pregnancy: implications for public health policy. *Am J Obstet Gynecol*, 216(1), 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.010>
- Chen, J., Niu, Q., Xia, T., Zhou, G., Li, P., Zhao, Q., Xu, C., Dong, L., Zhang, S. et Wang, A. (2018, Dec 1). ERK1/2-mediated disruption of BDNF-TrkB signaling causes synaptic impairment contributing to fluoride-induced developmental neurotoxicity. *Toxicology*, 410, 222-230. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.08.009>
- Cheng, J., Sahani, S., Hausrat, Torben J., Yang, J.-W., Ji, H., Schmarowski, N., Endle, H., Liu, X., Li, Y., Böttche, R., Radyushkin, K., Maric, Hans M., Hoerder-Suabedissen, A., Molnár, Z., Prouvot, P.-H., Trimbuch, T., Ninnemann, O., Huai, J., Fan, W., Visentin, B., Sabbadini, R., Strømgaard, K., Stroh, A., Luhmann, Heiko J., Kneussel, M., Nitsch, R. et Vogt, J. (2016, 2016/10/05/). Precise Somatotopic Thalamocortical Axon Guidance Depends on LPA-

- Mediated PRG-2/Radixin Signaling. *Neuron*, 92(1), 126-142. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.035>
- Cherif, H., Argaw, A., Cecyre, B., Bouchard, A., Gagnon, J., Javadi, P., Desgent, S., Mackie, K. et Bouchard, J. F. (2015, Sep-Oct). Role of GPR55 during Axon Growth and Target Innervation. *eNeuro*, 2(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0011-15.2015>
- Chevaleyre, V. et Castillo, P. E. (2003, May 8). Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron*, 38(3), 461-472. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00235-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00235-6)
- Chevaleyre, V., Heifets, B. D., Kaeser, P. S., Südhof, T. C. et Castillo, P. E. (2007). Endocannabinoid-mediated long-term plasticity requires cAMP/PKA signaling and RIM1alpha. *Neuron*, 54(5), 801-812. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.020>
- Chevaleyre, V., Takahashi, K. A. et Castillo, P. E. (2006). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci*, 29, 37-76. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834>
- Colón-Ramos, D. A., Margeta, M. A. et Shen, K. (2007). Glia Promote Local Synaptogenesis Through UNC-6 (Netrin) Signaling in *C. elegans*. *Science*, 318(5847), 103. <https://doi.org/10.1126/science.1143762>
- Conner, S. N., Carter, E. B., Tuuli, M. G., Macones, G. A. et Cahill, A. G. (2015, Sep). Maternal marijuana use and neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 213(3), 422.e421-424. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.050>
- Coria, S. M., Roura-Martínez, D., Ucha, M., Assis, M. A., Miguéns, M., García-Lecumberri, C., Higuera-Matas, A. et Ambrosio, E. (2014, 2014/08/04/). Strain differences in the expression of endocannabinoid genes and in cannabinoid receptor binding in the brain of Lewis and Fischer 344 rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 53, 15-22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.012>
- Cruciani, R. A., Dvorkin, B., Morris, S. A., Crain, S. M. et Makman, M. H. (1993). Direct coupling of opioid receptors to both stimulatory and inhibitory guanine nucleotide-binding proteins in F-11 neuroblastoma-sensory neuron hybrid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(7), 3019. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.7.3019>
- da Silva, V. K., de Freitas, B. S., da Silva Dornelles, A., Nery, L. R., Falavigna, L., Ferreira, R. D., Bogo, M. R., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. et Schröder, N. (2014, Feb). Cannabidiol normalizes caspase 3, synaptophysin, and mitochondrial fission protein DNM1L expression levels in rats with brain iron overload: implications for neuroprotection. *Mol Neurobiol*, 49(1), 222-233. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8514-7>
- Dai, Z. et Peng, H. B. (1993, May). Elevation in presynaptic Ca²⁺ level accompanying initial nerve-muscle contact in tissue culture. *Neuron*, 10(5), 827-837. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90199-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90199-2)
- Dailey, M. E. et Smith, S. J. (1996, May 1). The dynamics of dendritic structure in developing hippocampal slices. *J Neurosci*, 16(9), 2983-2994. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-09-02983.1996>
- Davenport, R. W., Thies, E. et Cohen, M. L. (1999, Mar). Neuronal growth cone collapse triggers lateral extensions along trailing axons. *Nat Neurosci*, 2(3), 254-259. <https://doi.org/10.1038/6360>

- de Groot, C., Floriou-Servou, A., Tsai, Y. C., Früh, S., Kohler, M., Parkin, G., Schwerdel, C., Bosshard, G., Kaila, K., Fritschy, J. M. et Tyagarajan, S. K. (2017, Oct). RhoGEF9 splice isoforms influence neuronal maturation and synapse formation downstream of $\alpha 2$ GABAA receptors. *PLoS Genet*, 13(10), e1007073. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007073>
- Delatour, L. C., Yeh, P. W. L. et Yeh, H. H. (2020). Prenatal Exposure to Ethanol Alters Synaptic Activity in Layer V/VI Pyramidal Neurons of the Somatosensory Cortex. *Cerebral Cortex*, 30(3), 1735-1751. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz199>
- Deng, H. et Li, W. (2020, Apr). Monoacylglycerol lipase inhibitors: modulators for lipid metabolism in cancer malignancy, neurological and metabolic disorders. *Acta Pharm Sin B*, 10(4), 582-602. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.006>
- Dent, E. W., Barnes, A. M., Tang, F. et Kalil, K. (2004). Netrin-1 and Semaphorin 3A Promote or Inhibit Cortical Axon Branching, Respectively, by Reorganization of the Cytoskeleton. *The Journal of Neuroscience*, 24(12), 3002. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4963-03.2004>
- Dent, E. W., Gupton, S. L. et Gertler, F. B. (2011, Mar 1). The growth cone cytoskeleton in axon outgrowth and guidance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 3(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001800>
- Dent, M. A., Raisman, G. et Lai, F. A. (1996, Mar). Expression of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor during axogenesis and synaptic contact in the central and peripheral nervous system of developing rat. *Development*, 122(3), 1029-1039.
- Devane, W. A., Dysarz, F. A., 3rd, Johnson, M. R., Melvin, L. S. et Howlett, A. C. (1988, Nov). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, 34(5), 605-613.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. et Mechoulam, R. (1992, Dec 18). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949.
- Di Marzo, V., Breivogel, C. S., Tao, Q., Bridgen, D. T., Razdan, R. K., Zimmer, A. M., Zimmer, A. et Martin, B. R. (2000, Dec). Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem*, 75(6), 2434-2444. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0752434.x>
- Duan, X., Krishnaswamy, A., De la Huerta, I. et Sanes, J. R. (2014, Aug 14). Type II cadherins guide assembly of a direction-selective retinal circuit. *Cell*, 158(4), 793-807. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.047>
- Duff, G., Argaw, A., Cecyre, B., Cherif, H., Tea, N., Zabouri, N., Casanova, C., Ptito, M. et Bouchard, J. F. (2013). Cannabinoid receptor CB2 modulates axon guidance. *PLoS One*, 8(8), e70849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070849>
- Duman, R. S. (2014, Mar). Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin Neurosci*, 16(1), 11-27. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.1/rduman>
- Dunaevsky, A., Tashiro, A., Majewska, A., Mason, C. et Yuste, R. (1999). Developmental regulation of spine motility in the mammalian central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(23), 13438-13443. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13438>
- Duquette, P. M. et Lamarche-Vane, N. (2020, 2020/02/01). The calcium-activated protease calpain regulates netrin-1 receptor deleted in colorectal cancer-induced axon outgrowth

- in cortical neurons [<https://doi.org/10.1111/jnc.14837>]. *J Neurochem*, 152(3), 315-332. <https://doi.org/10.1111/jnc.14837>
- Edwards, J. G., Gibson, H. E., Jensen, T., Nugent, F., Walther, C., Blickenstaff, J. et Kauer, J. A. (2012, Feb). A novel non-CB1/TRPV1 endocannabinoid-mediated mechanism depresses excitatory synapses on hippocampal CA1 interneurons. *Hippocampus*, 22(2), 209-221. <https://doi.org/10.1002/hipo.20884>
- Egertová, M., Cravatt, B. F. et Elphick, M. R. (2003). Comparative analysis of fatty acid amide hydrolase and cb(1) cannabinoid receptor expression in the mouse brain: evidence of a widespread role for fatty acid amide hydrolase in regulation of endocannabinoid signaling. *Neuroscience*, 119(2), 481-496. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00145-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00145-3)
- Evers, J., Laser, M., Sun, Y. A., Xie, Z. P. et Poo, M. M. (1989, May). Studies of nerve-muscle interactions in *Xenopus* cell culture: analysis of early synaptic currents. *J Neurosci*, 9(5), 1523-1539. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.09-05-01523.1989>
- Exton, J. H. (1996). Regulation of phosphoinositide phospholipases by hormones, neurotransmitters, and other agonists linked to G proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36, 481-509. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.36.040196.002405>
- Fagherazzi, E. V., Garcia, V. A., Maurmann, N., Bervanger, T., Halmenschlager, L. H., Busato, S. B., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. et Schröder, N. (2012, Feb). Memory-rescuing effects of cannabidiol in an animal model of cognitive impairment relevant to neurodegenerative disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 219(4), 1133-1140. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2449-3>
- Fantasia, H. C. (2017, Jun - Jul). Pharmacologic Implications of Marijuana Use During Pregnancy. *Nurs Womens Health*, 21(3), 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2017.04.002>
- Farooqui, A. A., Liss, L. et Horrocks, L. A. (1988, Mar). Stimulation of lipolytic enzymes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 23(3), 306-308. <https://doi.org/10.1002/ana.410230317>
- Feng, Z., Alqarni, M. H., Yang, P., Tong, Q., Chowdhury, A., Wang, L. et Xie, X.-Q. (2014). Modeling, molecular dynamics simulation, and mutation validation for structure of cannabinoid receptor 2 based on known crystal structures of GPCRs. *Journal of chemical information and modeling*, 54(9), 2483-2499. <https://doi.org/10.1021/ci5002718>
- Ferreira, J. S., Dupuis, J. P., Kellermayer, B., Bénac, N., Manso, C., Bouchet, D., Levet, F., Butler, C., Sibarita, J.-B. et Groc, L. (2020). Distance-dependent regulation of NMDAR nanoscale organization along hippocampal neuron dendrites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(39), 24526. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922477117>
- Fiala, J. C., Feinberg, M., Popov, V. et Harris, K. M. (1998, Nov 1). Synaptogenesis via dendritic filopodia in developing hippocampal area CA1. *J Neurosci*, 18(21), 8900-8911. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-21-08900.1998>
- Flanagan, J. G. et Vanderhaeghen, P. (1998, 1998/03/01). THE EPHRINS AND EPH RECEPTORS IN NEURAL DEVELOPMENT. *Annual Review of Neuroscience*, 21(1), 309-345. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.309>
- Fleming, J. K., Glass, T. R., Lackie, S. J. et Wojciak, J. M. (2016, Sep). A novel approach for measuring sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid binding to carrier proteins using monoclonal antibodies and the Kinetic Exclusion Assay. *J Lipid Res*, 57(9), 1737-1747. <https://doi.org/10.1194/jlr.D068866>

- Fogaça, M. V., Campos, A. C., Coelho, L. D., Duman, R. S. et Guimarães, F. S. (2018, 2018/06/01/). The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology*, 135, 22-33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.001>
- Forcet, C., Stein, E., Pays, L., Corset, V., Llambi, F., Tessier-Lavigne, M. et Mehlen, P. (2002, May 23). Netrin-1-mediated axon outgrowth requires deleted in colorectal cancer-dependent MAPK activation. *Nature*, 417(6887), 443-447. <https://doi.org/10.1038/nature748>
- Ford, L. A., Roelofs, A. J., Anavi-Goffer, S., Mowat, L., Simpson, D. G., Irving, A. J., Rogers, M. J., Rajnicek, A. M. et Ross, R. A. (2010). A role for L-alpha-lysophosphatidylinositol and GPR55 in the modulation of migration, orientation and polarization of human breast cancer cells. *Br J Pharmacol*, 160(3), 762-771. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00743.x>
- Franco, V. et Perucca, E. (2019, Sep). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79(13), 1435-1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
- Fredriksson, R., Lagerström, M. C., Lundin, L. G. et Schiöth, H. B. (2003, Jun). The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol*, 63(6), 1256-1272. <https://doi.org/10.1124/mol.63.6.1256>
- Fuchs, E. et Flügge, G. (2014, 2014/05/04). Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. *Neural Plasticity*, 2014, 541870. <https://doi.org/10.1155/2014/541870>
- Funte, L. R. et Haydon, P. G. (1993, 1993/06/01/). Synaptic target contact enhances presynaptic calcium influx by activating CAMP-dependent protein kinase during synaptogenesis. *Neuron*, 10(6), 1069-1078. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90055-V](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90055-V)
- Gado, F., Meini, S., Bertini, S., Digiaco, M., Macchia, M. et Manera, C. (2019, Aug). Allosteric modulators targeting cannabinoid cb1 and cb2 receptors: implications for drug discovery. *Future Med Chem*, 11(15), 2019-2037. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0005>
- Galli, L. et Maffei, L. (1988). Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life. *Science*, 242(4875), 90. <https://doi.org/10.1126/science.3175637>
- Gambi, F., De Berardis, D., Sepede, G., Quartesan, R., Calcagni, E., Salerno, R. M., Conti, C. M. V. et Ferro, F. M. (2005, 2005/01/01). Cannabinoid Receptors and Their Relationships with Neuropsychiatric Disorders. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 18(1), 15-19. <https://doi.org/10.1177/039463200501800103>
- Garaschuk, O., Linn, J., Eilers, J. et Konnerth, A. (2000, 2000/05/01). Large-scale oscillatory calcium waves in the immature cortex. *Nature Neuroscience*, 3(5), 452-459. <https://doi.org/10.1038/74823>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Navarro, G., Reyes-Resina, I., Franco, R., Lanciego, J. L., Giner, S. et Manzanares, J. (2018, 2018/07/01). Alterations in Gene and Protein Expression of Cannabinoid CB2 and GPR55 Receptors in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Suicide Victims. *Neurotherapeutics*, 15(3), 796-806. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0610-y>
- Gasperini, R. J., Pavez, M., Thompson, A. C., Mitchell, C. B., Hardy, H., Young, K. M., Chilton, J. K. et Foa, L. (2017, Oct). How does calcium interact with the cytoskeleton to regulate growth cone motility during axon pathfinding? *Mol Cell Neurosci*, 84, 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.07.006>

- Gemmel, M., Hazlett, M., Bögi, E., De Lacalle, S., Hill, L. A., Kokras, N., Hammond, G. L., Dalla, C., Charlier, T. D. et Pawluski, J. L. (2017, 2017/10/01/). Perinatal fluoxetine effects on social play, the HPA system, and hippocampal plasticity in pre-adolescent male and female rats: Interactions with pre-gestational maternal stress. *Psychoneuroendocrinology*, *84*, 159-171. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.07.480>
- Glaser, S. T. et Kaczocha, M. (2010). Cyclooxygenase-2 mediates anandamide metabolism in the mouse brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *335*(2), 380-388. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168831>
- Glasgow, S. D., Labrecque, S., Beamish, I. V., Aufmkolk, S., Gibon, J., Han, D., Harris, S. N., Dufresne, P., Wiseman, P. W., McKinney, R. A., Séguéla, P., De Koninck, P., Ruthazer, E. S. et Kennedy, T. E. (2018, 2018/10/02/). Activity-Dependent Netrin-1 Secretion Drives Synaptic Insertion of GluA1-Containing AMPA Receptors in the Hippocampus. *Cell Reports*, *25*(1), 168-182.e166. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.028>
- Glass, M. et Felder, C. C. (1997). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *17*(14), 5327-5333. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05327.1997>
- Goda, Y. et Davis, G. W. (2003, 2003/10/09/). Mechanisms of Synapse Assembly and Disassembly. *Neuron*, *40*(2), 243-264. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00608-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00608-1)
- Godlewski, G., Offertáler, L., Wagner, J. A. et Kunos, G. (2009, Sep). Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, *89*(3-4), 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2009.07.001>
- Goldman, J. S., Ashour, M. A., Magdesian, M. H., Tritsch, N. X., Harris, S. N., Christofi, N., Chemali, R., Stern, Y. E., Thompson-Steckel, G., Gris, P., Glasgow, S. D., Grutter, P., Bouchard, J.-F., Ruthazer, E. S., Stellwagen, D. et Kennedy, T. E. (2013). Netrin-1 Promotes Excitatory Synaptogenesis between Cortical Neurons by Initiating Synapse Assembly. *The Journal of Neuroscience*, *33*(44), 17278. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1085-13.2013>
- Golub, V. et Reddy, D. S. (2021). Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol*, *1264*, 93-110. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_7
- Goncalves, M. B., Suetterlin, P., Yip, P., Molina-Holgado, F., Walker, D. J., Oudin, M. J., Zentar, M. P., Pollard, S., Yáñez-Muñoz, R. J., Williams, G., Walsh, F. S., Pangalos, M. N. et Doherty, P. (2008, Aug). A diacylglycerol lipase-CB2 cannabinoid pathway regulates adult subventricular zone neurogenesis in an age-dependent manner. *Mol Cell Neurosci*, *38*(4), 526-536. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.05.001>
- Grant, K. S., Petroff, R., Isoherranen, N., Stella, N. et Burbacher, T. M. (2018, Feb). Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*, *182*, 133-151. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.014>
- Grill, M., Hasenoehrl, C., Kienzl, M., Kargl, J. et Schicho, R. (2019, 2019/01/01). Cellular localization and regulation of receptors and enzymes of the endocannabinoid system in intestinal and systemic inflammation. *Histochemistry and cell biology*, *151*(1), 5-20. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1719-0>
- Gulyas, A. I., Cravatt, B. F., Bracey, M. H., Dinh, T. P., Piomelli, D., Boscia, F. et Freund, T. F. (2004, Jul). Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic

- compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. *The European journal of neuroscience*, 20(2), 441-458. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03428.x>
- Guy, A. T. et Kamiguchi, H. (2021, 2021/02/01/). Lipids as new players in axon guidance and circuit development. *Current Opinion in Neurobiology*, 66, 22-29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.09.003>
- Guy, A. T., Nagatsuka, Y., Ooashi, N., Inoue, M., Nakata, A., Greimel, P., Inoue, A., Nabetani, T., Murayama, A., Ohta, K., Ito, Y., Aoki, J., Hirabayashi, Y. et Kamiguchi, H. (2015, Aug 28). NEURONAL DEVELOPMENT. Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. *Science*, 349(6251), 974-977. <https://doi.org/10.1126/science.aab3516>
- Haj-Dahmane, S., Shen, R. Y., Elmes, M. W., Studholme, K., Kanjiya, M. P., Bogdan, D., Thanos, P. K., Miyauchi, J. T., Tsirka, S. E., Deutsch, D. G. et Kaczocha, M. (2018, Mar 27). Fatty-acid-binding protein 5 controls retrograde endocannabinoid signaling at central glutamate synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(13), 3482-3487. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721339115>
- Hall, A. (1998). Rho GTPases and the Actin Cytoskeleton. *Science*, 279(5350), 509. <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.509>
- Hama, H., Hara, C., Yamaguchi, K. et Miyawaki, A. (2004, Feb 5). PKC signaling mediates global enhancement of excitatory synaptogenesis in neurons triggered by local contact with astrocytes. *Neuron*, 41(3), 405-415. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00007-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00007-8)
- Hanein, D., Volkmann, N., Goldsmith, S., Michon, A. M., Lehman, W., Craig, R., DeRosier, D., Almo, S. et Matsudaira, P. (1998, Sep). An atomic model of fimbrin binding to F-actin and its implications for filament crosslinking and regulation. *Nat Struct Biol*, 5(9), 787-792. <https://doi.org/10.1038/1828>
- Hanus, L., Abu-Lafi, S., Fride, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D. E., Kustanovich, I. et Mechoulam, R. (2001). 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 3662-3665. <https://doi.org/10.1073/pnas.061029898>
- Haque, M. N., Bhuiyan, M. M. H. et Moon, I. S. (2018, Aug). Stigmasterol activates Cdc42-Arp2 and Erk1/2-Creb pathways to enrich glutamatergic synapses in cultures of brain neurons. *Nutr Res*, 56, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.04.022>
- Harris, W. A., Holt, C. E. et Bonhoeffer, F. (1987, Sep). Retinal axons with and without their somata, growing to and arborizing in the tectum of *Xenopus* embryos: a time-lapse video study of single fibres in vivo. *Development*, 101(1), 123-133.
- Harter, P. N., Bunz, B., Dietz, K., Hoffmann, K., Meyermann, R. et Mittelbronn, M. (2010, Dec). Spatio-temporal deleted in colorectal cancer (DCC) and netrin-1 expression in human foetal brain development. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 36(7), 623-635. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01100.x>
- Hata, Y., Butz, S. et Südhof, T. C. (1996, Apr 15). CASK: a novel dlg/PSD95 homolog with an N-terminal calmodulin-dependent protein kinase domain identified by interaction with neurexins. *J Neurosci*, 16(8), 2488-2494. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-08-02488.1996>

- Heacock, A. M. et Agranoff, B. W. (1997, 1997/10/01). Protein Kinase Inhibitors Block Neurite Outgrowth from Explants of Goldfish Retina. *Neurochemical Research*, 22(10), 1179-1185. <https://doi.org/10.1023/A:1021916509858>
- Heckman, C. A. et Plummer, H. K. (2013, 2013/11/01/). Filopodia as sensors. *Cellular Signalling*, 25(11), 2298-2311. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.006>
- Heifets, B. D. et Castillo, P. E. (2009). Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annual review of physiology*, 71, 283-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163149>
- Henstridge, C. M., Balenga, N. A., Ford, L. A., Ross, R. A., Waldhoer, M. et Irving, A. J. (2009, Jan). The GPR55 ligand L-alpha-lysophosphatidylinositol promotes RhoA-dependent Ca²⁺ signaling and NFAT activation. *Faseb j*, 23(1), 183-193. <https://doi.org/10.1096/fj.08-108670>
- Henstridge, C. M., Balenga, N. A., Kargl, J., Andradas, C., Brown, A. J., Irving, A., Sanchez, C. et Waldhoer, M. (2011, Nov). Minireview: recent developments in the physiology and pathology of the lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55. *Mol Endocrinol*, 25(11), 1835-1848. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1197>
- Henstridge, C. M., Balenga, N. A., Schröder, R., Kargl, J. K., Platzer, W., Martini, L., Arthur, S., Penman, J., Whistler, J. L., Kostenis, E., Waldhoer, M. et Irving, A. J. (2010, Jun). GPR55 ligands promote receptor coupling to multiple signalling pathways. *Br J Pharmacol*, 160(3), 604-614. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00625.x>
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R. et Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 11(2), 563-583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-02-00563.1991>
- Herrick-Davis, K. (2013, Oct). Functional significance of serotonin receptor dimerization. *Exp Brain Res*, 230(4), 375-386. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3622-1>
- Heynen-Genel, S., Dahl, R., Shi, S., Milan, L., Hariharan, S., Sergienko, E., Hedrick, M., Dad, S., Stonich, D., Su, Y., Vicchiarelli, M., Mangravita-Novo, A., Smith, L. H., Chung, T. D. Y., Sharir, H., Caron, M. G., Barak, L. S. et Abood, M. E. (2010). Screening for Selective Ligands for GPR55 - Antagonists. Dans *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program*. National Center for Biotechnology Information (US).
- Higgs, H. N. et Glomset, J. A. (1994, Sep 27). Identification of a phosphatidic acid-preferring phospholipase A1 from bovine brain and testis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(20), 9574-9578. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.20.9574>
- Hill, J. D., Zuluaga-Ramirez, V., Gajghate, S., Winfield, M. et Persidsky, Y. (2018a). Activation of GPR55 increases neural stem cell proliferation and promotes early adult hippocampal neurogenesis. *Br J Pharmacol*, 175(16), 3407-3421. <https://doi.org/10.1111/bph.14387>
- Hill, J. D., Zuluaga-Ramirez, V., Gajghate, S., Winfield, M. et Persidsky, Y. (2018b, Aug). Activation of GPR55 increases neural stem cell proliferation and promotes early adult hippocampal neurogenesis. *Br J Pharmacol*, 175(16), 3407-3421. <https://doi.org/10.1111/bph.14387>
- Hill, J. D., Zuluaga-Ramirez, V., Gajghate, S., Winfield, M., Sriram, U., Rom, S. et Persidsky, Y. (2019). Activation of GPR55 induces neuroprotection of hippocampal neurogenesis and

- immune responses of neural stem cells following chronic, systemic inflammation. *Brain, behavior, and immunity*, 76, 165-181. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.017>
- Hirabayashi, Y. (2012). A world of sphingolipids and glycolipids in the brain--novel functions of simple lipids modified with glucose. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 88(4), 129-143. <https://doi.org/10.2183/pjab.88.129>
- Ho, Y.-C., Lee, H.-J., Tung, L.-W., Liao, Y.-Y., Fu, S.-Y., Teng, S.-F., Liao, H.-T., Mackie, K. et Chiou, L.-C. (2011). Activation of Orexin 1 Receptors in the Periaqueductal Gray of Male Rats Leads to Antinociception via Retrograde Endocannabinoid (2-Arachidonoylglycerol)-Induced Disinhibition. *The Journal of Neuroscience*, 31(41), 14600. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2671-11.2011>
- Hoffman, A. F., Macgill, A. M., Smith, D., Oz, M. et Lupica, C. R. (2005). Species and strain differences in the expression of a novel glutamate-modulating cannabinoid receptor in the rodent hippocampus. *The European journal of neuroscience*, 22(9), 2387-2391. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04401.x>
- Holt, C. E. et Harris, W. A. (1998, 1998/02/01/). Target selection: invasion, mapping and cell choice. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(1), 98-105. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(98\)80013-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0959-4388(98)80013-5)
- Hong, K., Nishiyama, M., Henley, J., Tessier-Lavigne, M. et Poo, M. (2000, Jan 6). Calcium signalling in the guidance of nerve growth by netrin-1. *Nature*, 403(6765), 93-98. <https://doi.org/10.1038/47507>
- Horn, Katherine E., Glasgow, Stephen D., Gobert, D., Bull, S.-J., Luk, T., Girgis, J., Tremblay, M.-E., McEachern, D., Bouchard, J.-F., Haber, M., Hamel, E., Krimpenfort, P., Murai, Keith K., Berns, A., Doucet, G., Chapman, C. A., Ruthazer, Edward S. et Kennedy, Timothy E. (2013, 2013/01/31/). DCC Expression by Neurons Regulates Synaptic Plasticity in the Adult Brain. *Cell Reports*, 3(1), 173-185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.12.005>
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R. et Pertwee, R. G. (2002, Jun). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 54(2), 161-202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- Hruska, M., Henderson, N. T., Xia, N. L., Le Marchand, S. J. et Dalva, M. B. (2015, Nov). Anchoring and synaptic stability of PSD-95 is driven by ephrin-B3. *Nat Neurosci*, 18(11), 1594-1605. <https://doi.org/10.1038/nn.4140>
- Hsu, L., Jeng, A. Y. et Chen, K. Y. (1989, May 8). Induction of neurite outgrowth from chick embryonic ganglia explants by activators of protein kinase C. *Neurosci Lett*, 99(3), 257-262. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90456-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90456-4)
- Hu, S. S. et Mackie, K. (2015). Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 59-93. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_3
- Hudson, B. D., Hébert, T. E. et Kelly, M. E. (2010, Jan). Ligand- and heterodimer-directed signaling of the CB(1) cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol*, 77(1), 1-9. <https://doi.org/10.1124/mol.109.060251>
- Hughes, B. et Herron, C. E. (2019, 2019/03/01). Cannabidiol Reverses Deficits in Hippocampal LTP in a Model of Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 44(3), 703-713. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2513-z>

- Hurst, K., Badgley, C., Ellsworth, T., Bell, S., Friend, L., Prince, B., Welch, J., Cowan, Z., Williamson, R., Lyon, C., Anderson, B., Poole, B., Christensen, M., McNeil, M., Call, J. et Edwards, J. G. (2017, Sep). A putative lysophosphatidylinositol receptor GPR55 modulates hippocampal synaptic plasticity. *Hippocampus*, 27(9), 985-998. <https://doi.org/10.1002/hipo.22747>
- Huttenlocher, P. R. (1994). Synaptogenesis, synapse elimination, and neural plasticity in human cerebral cortex. Dans *Threats to optimal development: Integrating biological, psychological, and social risk factors*. (p. 35-54). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Ilan, A. B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M. A. et de Wit, H. (2005, Sep). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol*, 16(5-6), 487-496. <https://doi.org/10.1097/00008877-200509000-00023>
- Im, D.-S. (2021). GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1034. <https://doi.org/10.3390/ijms22031034>
- Imae, R., Inoue, T., Kimura, M., Kanamori, T., Tomioka, N. H., Kage-Nakadai, E., Mitani, S. et Arai, H. (2010). Intracellular phospholipase A1 and acyltransferase, which are involved in *Caenorhabditis elegans* stem cell divisions, determine the sn-1 fatty acyl chain of phosphatidylinositol. *Molecular biology of the cell*, 21(18), 3114-3124. <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-03-0195>
- Isao Ishii, Nobuyuki Fukushima, Xiaoqin Ye, a. et Chun, J. (2004). Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biology. *Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 321-354. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073731>
- Javadi, P., Bouskila, J., Bouchard, J. F. et Ptito, M. (2015, Mar 12). The endocannabinoid system within the dorsal lateral geniculate nucleus of the vervet monkey. *Neuroscience*, 288, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.029>
- Johns, D. G., Behm, D. J., Walker, D. J., Ao, Z., Shapland, E. M., Daniels, D. A., Riddick, M., Dowell, S., Staton, P. C., Green, P., Shabon, U., Bao, W., Aiyar, N., Yue, T. L., Brown, A. J., Morrison, A. D. et Douglas, S. A. (2007, Nov). The novel endocannabinoid receptor GPR55 is activated by atypical cannabinoids but does not mediate their vasodilator effects. *Br J Pharmacol*, 152(5), 825-831. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707419>
- Jones, J. E., Siddarth, P., Gurbani, S., Shields, W. D. et Caplan, R. (2013). Screening for suicidal ideation in children with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 29(3), 521-526. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.020>
- Jontes, J. D., Buchanan, J. et Smith, S. J. (2000, Mar). Growth cone and dendrite dynamics in zebrafish embryos: early events in synaptogenesis imaged in vivo. *Nat Neurosci*, 3(3), 231-237. <https://doi.org/10.1038/72936>
- Kaech, S. et Banker, G. (2006). Culturing hippocampal neurons. *Nat Protoc*, 1(5), 2406-2415. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.356>
- Kallendrusch, S., Kremzow, S., Nowicki, M., Grabiec, U., Winkelmann, R., Benz, A., Kraft, R., Bechmann, I., Dehghani, F. et Koch, M. (2013, Nov). The G protein-coupled receptor 55 ligand 1- α -lysophosphatidylinositol exerts microglia-dependent neuroprotection after excitotoxic lesion. *Glia*, 61(11), 1822-1831. <https://doi.org/10.1002/glia.22560>
- Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A., Licznarski, P., Lepack, A., Majik, M. S., Jeong, L. S., Banasr, M., Son, H. et Duman, R. S. (2012). Decreased expression of

- synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature medicine*, 18(9), 1413-1417. <https://doi.org/10.1038/nm.2886>
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto-dani, Y., Uchigashima, M. et Watanabe, M. (2009, Jan). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*, 89(1), 309-380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>
- Kapfer, C., Seidl, A. H., Schweizer, H. et Grothe, B. (2002, 2002/03/01). Experience-dependent refinement of inhibitory inputs to auditory coincidence-detector neurons. *Nature Neuroscience*, 5(3), 247-253. <https://doi.org/10.1038/nn810>
- Kaplan, J. S., Stella, N., Catterall, W. A. et Westenbroek, R. E. (2017). Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(42), 11229-11234. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711351114>
- Kapur, A., Zhao, P., Sharir, H., Bai, Y., Caron, M. G., Barak, L. S. et Abood, M. E. (2009). Atypical responsiveness of the orphan receptor GPR55 to cannabinoid ligands. *J Biol Chem*, 284(43), 29817-29827. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.050187>
- Kargl, J., Balenga, N., Parzmair, G. P., Brown, A. J., Heinemann, A. et Waldhoer, M. (2012). The cannabinoid receptor CB1 modulates the signaling properties of the lysophosphatidylinositol receptor GPR55. *J Biol Chem*, 287(53), 44234-44248. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.364109>
- Kasradze, S., Lomidze, G., Cross, J. H., Kvernadze, D., Alkhidze, M. et Gagoshidze, T. (2021, Apr 20). A six-year longitudinal study of neurocognitive problems in children with epilepsy. *Brain Dev*. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.03.007>
- Katona, I., Urbán, G. M., Wallace, M., Ledent, C., Jung, K. M., Piomelli, D., Mackie, K. et Freund, T. F. (2006, May 24). Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *J Neurosci*, 26(21), 5628-5637. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0309-06.2006>
- Katz, L. C. et Shatz, C. J. (1996, Nov 15). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*, 274(5290), 1133-1138. <https://doi.org/10.1126/science.274.5290.1133>
- Kearn, C. S., Blake-Palmer, K., Daniel, E., Mackie, K. et Glass, M. (2005, May). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors enhances heterodimer formation: a mechanism for receptor cross-talk? *Mol Pharmacol*, 67(5), 1697-1704. <https://doi.org/10.1124/mol.104.006882>
- Keimpema, E., Alpár, A., Howell, F., Malenczyk, K., Hobbs, C., Hurd, Y. L., Watanabe, M., Sakimura, K., Kano, M., Doherty, P. et Harkany, T. (2013, 2013/06/28). Diacylglycerol lipase α manipulation reveals developmental roles for intercellular endocannabinoid signaling. *Scientific reports*, 3(1), 2093. <https://doi.org/10.1038/srep02093>
- Keimpema, E., Barabas, K., Morozov, Y. M., Tortoriello, G., Torii, M., Cameron, G., Yanagawa, Y., Watanabe, M., Mackie, K. et Harkany, T. (2010). Differential subcellular recruitment of monoacylglycerol lipase generates spatial specificity of 2-arachidonoyl glycerol signaling during axonal pathfinding. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(42), 13992-14007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2126-10.2010>
- Kelsch, W., Lin, C. W. et Lois, C. (2008, Oct 28). Sequential development of synapses in dendritic domains during adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43), 16803-16808. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807970105>

- Kenakin, T. (1995, 1995/07/01/). Agonist-receptor efficacy II: agonist trafficking of receptor signals. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16(7), 232-238. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)89032-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)89032-X)
- Kenakin, T. et Miller, L. J. (2010). Seven Transmembrane Receptors as Shapeshifting Proteins: The Impact of Allosteric Modulation and Functional Selectivity on New Drug Discovery. *Pharmacological Reviews*, 62(2), 265. <https://doi.org/10.1124/pr.108.000992>
- Kim, D. et Thayer, S. A. (2001, May 15). Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *J Neurosci*, 21(10), Rc146. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-10-j0004.2001>
- Kim, D. M. et Leem, Y. H. (2016, 2016/06/02/). Chronic stress-induced memory deficits are reversed by regular exercise via AMPK-mediated BDNF induction. *Neuroscience*, 324, 271-285. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.019>
- Kinoshita, M. O., Furuya, S., Ito, S., Shinoda, Y., Yamazaki, Y., Greimel, P., Ito, Y., Hashikawa, T., Machida, T., Nagatsuka, Y. et Hirabayashi, Y. (2009, May 1). Lipid rafts enriched in phosphatidylglucoside direct astroglial differentiation by regulating tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptors. *Biochem J*, 419(3), 565-575. <https://doi.org/10.1042/bj20081896>
- Klein, T. W., Newton, C., Larsen, K., Lu, L., Perkins, I., Nong, L. et Friedman, H. (2003, Oct). The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol*, 74(4), 486-496. <https://doi.org/10.1189/jlb.0303101>
- Köhr, G. (2006, Nov). NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Res*, 326(2), 439-446. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0273-6>
- Kolb, B. et Fantie, B. D. (2009). Development of the Child's Brain and Behavior. Dans C. R. Reynolds et E. Fletcher-Janzen (dir.), *Handbook of Clinical Child Neuropsychology* (p. 19-46). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78867-8_2
- Kolkova, K., Novitskaya, V., Pedersen, N., Berezin, V. et Bock, E. (2000, Mar 15). Neural cell adhesion molecule-stimulated neurite outgrowth depends on activation of protein kinase C and the Ras-mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci*, 20(6), 2238-2246. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-06-02238.2000>
- Kolodkin, A. L., Matthes, D. J. et Goodman, C. S. (1993, 1993/12/31/). The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*, 75(7), 1389-1399. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90625-Z](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90625-Z)
- Kreitzer, A. C. et Regehr, W. G. (2001, 2001/03/01/). Retrograde Inhibition of Presynaptic Calcium Influx by Endogenous Cannabinoids at Excitatory Synapses onto Purkinje Cells. *Neuron*, 29(3), 717-727. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00246-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00246-X)
- Kroon, E., Kuhns, L. et Cousijn, J. (2021, 2021/04/01/). The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Current Opinion in Psychology*, 38, 49-55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.005>
- Kucera, R., Bouskila, J., Elkrief, L., Fink-Jensen, A., Palmour, R., Bouchard, J. F. et Ptito, M. (2018, Jun 6). Expression and localization of CB1R, NAPE-PLD, and FAAH in the vervet monkey nucleus accumbens. *Scientific reports*, 8(1), 8689. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26826-2>

- Lanoue, V. et Cooper, H. M. (2019, 2019/07/01/). Branching mechanisms shaping dendrite architecture. *Developmental Biology*, 451(1), 16-24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.12.005>
- Laprairie, R. B., Bagher, A. M. et Denovan-Wright, E. M. (2017, 2017/02/01/). Cannabinoid receptor ligand bias: implications in the central nervous system. *Current Opinion in Pharmacology*, 32, 32-43. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.10.005>
- Lau, B. K. et Vaughan, C. W. (2008, Nov). Muscarinic modulation of synaptic transmission via endocannabinoid signalling in the rat midbrain periaqueductal gray. *Mol Pharmacol*, 74(5), 1392-1398. <https://doi.org/10.1124/mol.108.045872>
- Lauckner, J. E., Hille, B. et Mackie, K. (2005). The cannabinoid agonist WIN5,212-2 increases intracellular calcium via CB₁ receptor coupling to G_{q/11} G proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(52), 19144-19149. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509588102>
- Lauckner, J. E., Jensen, J. B., Chen, H. Y., Lu, H. C., Hille, B. et Mackie, K. (2008, Feb 19). GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(7), 2699-2704. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711278105>
- Lesuisse, C. et Martin, L. J. (2002, Apr). Long-term culture of mouse cortical neurons as a model for neuronal development, aging, and death. *J Neurobiol*, 51(1), 9-23. <https://doi.org/10.1002/neu.10037>
- Ligresti, A., De Petrocellis, L. et Di Marzo, V. (2016, Oct). From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev*, 96(4), 1593-1659. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>
- Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., Adell, A. et Díaz, Á. (2016, Apr). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*, 103, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.017>
- Long, L. E., Lind, J., Webster, M. et Weickert, C. S. (2012, 2012/07/24). Developmental trajectory of the endocannabinoid system in human dorsolateral prefrontal cortex. *BMC Neuroscience*, 13(1), 87. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-87>
- Lu, H.-C. et Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological psychiatry*, 79(7), 516-525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Lu, H. C. et Mackie, K. (2020, Aug 1). Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Lüscher, C., Nicoll, R. A., Malenka, R. C. et Muller, D. (2000, Jun). Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat Neurosci*, 3(6), 545-550. <https://doi.org/10.1038/75714>
- Maccarrone, M., Guzmán, M., Mackie, K., Doherty, P. et Harkany, T. (2014, 2014/12/01). Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 786-801. <https://doi.org/10.1038/nrn3846>
- Mackie, K. (2005, 2005/08/19/). Cannabinoid receptor homo- and heterodimerization. *Life Sciences*, 77(14), 1667-1673. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.011>

- Maejima, T., Oka, S., Hashimotodani, Y., Ohno-Shosaku, T., Aiba, A., Wu, D., Waku, K., Sugiura, T. et Kano, M. (2005, Jul 20). Synaptically driven endocannabinoid release requires Ca²⁺-assisted metabotropic glutamate receptor subtype 1 to phospholipase C β 4 signaling cascade in the cerebellum. *J Neurosci*, 25(29), 6826-6835. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0945-05.2005>
- Manitt, C., Nikolakopoulou, A. M., Almarino, D. R., Nguyen, S. A. et Cohen-Cory, S. (2009). Netrin Participates in the Development of Retinotectal Synaptic Connectivity by Modulating Axon Arborization and Synapse Formation in the Developing Brain. *The Journal of Neuroscience*, 29(36), 11065. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0947-09.2009>
- Manninen, T., Saudargiene, A. et Linne, M. L. (2020, Nov). Astrocyte-mediated spike-timing-dependent long-term depression modulates synaptic properties in the developing cortex. *PLoS Comput Biol*, 16(11), e1008360. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008360>
- Marichal-Cancino, B. A., Fajardo-Valdez, A., Ruiz-Contreras, A. E., Méndez-Díaz, M. et Prospéro-García, O. (2018). Possible role of hippocampal GPR55 in spatial learning and memory in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 78(1), 41-50.
- Marichal-Cancino, B. A., Sánchez-Fuentes, A., Méndez-Díaz, M., Ruiz-Contreras, A. E. et Prospéro-García, O. (2016, Jun). Blockade of GPR55 in the dorsolateral striatum impairs performance of rats in a T-maze paradigm. *Behav Pharmacol*, 27(4), 393-396. <https://doi.org/10.1097/fbp.000000000000185>
- Mark, K., Gryczynski, J., Axenfeld, E., Schwartz, R. P. et Terplan, M. (2017, May/June). Pregnant Women's Current and Intended Cannabis Use in Relation to Their Views Toward Legalization and Knowledge of Potential Harm. *J Addict Med*, 11(3), 211-216. <https://doi.org/10.1097/adm.000000000000299>
- Marler, K. J., Becker-Barroso, E., Martínez, A., Llovera, M., Wentzel, C., Poopalasundaram, S., Hindges, R., Soriano, E., Comella, J. et Drescher, U. (2008, Nov 26). A TrkB/EphrinA interaction controls retinal axon branching and synaptogenesis. *J Neurosci*, 28(48), 12700-12712. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1915-08.2008>
- Marrs, W. R., Blankman, J. L., Horne, E. A., Thomazeau, A., Lin, Y. H., Coy, J., Bodor, A. L., Muccioli, G. G., Hu, S. S.-J., Woodruff, G., Fung, S., Lafourcade, M., Alexander, J. P., Long, J. Z., Li, W., Xu, C., Möller, T., Mackie, K., Manzoni, O. J., Cravatt, B. F. et Stella, N. (2010). The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors. *Nature Neuroscience*, 13(8), 951-957. <https://doi.org/10.1038/nn.2601>
- Martin, S. J., Grimwood, P. D. et Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*, 23, 649-711. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649>
- Martínez-Pinilla, E., Aguinaga, D., Navarro, G., Rico, A. J., Oyarzábal, J., Sánchez-Arias, J. A., Lanciego, J. L. et Franco, R. (2019, Aug). Targeting CB(1) and GPR55 Endocannabinoid Receptors as a Potential Neuroprotective Approach for Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*, 56(8), 5900-5910. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1495-4>
- Martínez-Pinilla, E., Reyes-Resina, I., Oñatibia-Astibia, A., Zamarríde, M., Ricobaraza, A., Navarro, G., Moreno, E., Dopeso-Reyes, I. G., Sierra, S., Rico, A. J., Roda, E., Lanciego, J. L. et Franco, R. (2014, Nov). CB1 and GPR55 receptors are co-expressed and form heteromers in rat and monkey striatum. *Exp Neurol*, 261, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.06.017>

- Martínez-Pinilla, E., Rico, A. J., Rivas-Santisteban, R., Lillo, J., Roda, E., Navarro, G., Franco, R. et Lanciego, J. L. (2020, 2020/09/01). Expression of cannabinoid CB1R–GPR55 heteromers in neuronal subtypes of the *Macaca fascicularis* striatum [<https://doi.org/10.1111/nyas.14413>]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1475(1), 34-42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/nyas.14413>
- Mateos-Aparicio, P. et Rodríguez-Moreno, A. (2020). Calcium Dynamics and Synaptic Plasticity. Dans M. S. Islam (dir.), *Calcium Signaling* (p. 965-984). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_38
- Mato, S., Del Olmo, E. et Pazos, A. (2003, May). Ontogenetic development of cannabinoid receptor expression and signal transduction functionality in the human brain. *The European journal of neuroscience*, 17(9), 1747-1754. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02599.x>
- Mattila, P. K. et Lappalainen, P. (2008, Jun). Filopodia: molecular architecture and cellular functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(6), 446-454. <https://doi.org/10.1038/nrm2406>
- McAllister, A. K., Katz, L. C. et Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22, 295-318. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.295>
- McPartland, J. M., Matias, I., Di Marzo, V. et Glass, M. (2006, 2006/03/29/). Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene*, 370, 64-74. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.11.004>
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R. et et al. (1995, Jun 29). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, 50(1), 83-90.
- Meister, M., Rachel, O. L. W., Baylor, D. A. et Shatz, C. J. (1991). Synchronous Bursts of Action Potentials in Ganglion Cells of the Developing Mammalian Retina. *Science*, 252(5008), 939-943. <http://www.jstor.org/stable/2875349>
- Métin, C., Deléglise, D., Serafini, T., Kennedy, T. E. et Tessier-Lavigne, M. (1997, Dec). A role for netrin-1 in the guidance of cortical efferents. *Development*, 124(24), 5063-5074.
- Mielnik, C. A., Lam, V. M. et Ross, R. A. (2020, 2020/11/03/). CB1 allosteric modulators and their therapeutic potential in CNS disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110163. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110163>
- Milligan, G. (2009). G protein-coupled receptor hetero-dimerization: contribution to pharmacology and function. *Br J Pharmacol*, 158(1), 5-14. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00169.x>
- Ming, G., Song, H., Berninger, B., Inagaki, N., Tessier-Lavigne, M. et Poo, M. (1999, May). Phospholipase C-gamma and phosphoinositide 3-kinase mediate cytoplasmic signaling in nerve growth cone guidance. *Neuron*, 23(1), 139-148. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80760-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80760-6)
- Missler, M., Fernandez-Chacon, R. et Südhof, T. C. (1998, Oct). The making of neurexins. *J Neurochem*, 71(4), 1339-1347. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71041339.x>
- Mogha, A., Guariglia, S. R., Debata, P. R., Wen, G. Y. et Banerjee, P. (2012, Jan 10). Serotonin 1A receptor-mediated signaling through ERK and PKC α is essential for normal synaptogenesis

- in neonatal mouse hippocampus. *Transl Psychiatry*, 2(1), e66. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.58>
- Molina-Holgado, F., Rubio-Araiz, A., García-Ovejero, D., Williams, R. J., Moore, J. D., Arévalo-Martín, A., Gómez-Torres, O. et Molina-Holgado, E. (2007, Feb). CB2 cannabinoid receptors promote mouse neural stem cell proliferation. *The European journal of neuroscience*, 25(3), 629-634. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05322.x>
- Monk, C. S., Webb, S. J. et Nelson, C. A. (2001). Prenatal neurobiological development: molecular mechanisms and anatomical change. *Dev Neuropsychol*, 19(2), 211-236. https://doi.org/10.1207/s15326942dn1902_5
- Moreno, E., Andradas, C., Medrano, M., Caffarel, M. M., Pérez-Gómez, E., Blasco-Benito, S., Gómez-Cañas, M., Pazos, M. R., Irving, A. J., Lluís, C., Canela, E. I., Fernández-Ruiz, J., Guzmán, M., McCormick, P. J. et Sánchez, C. (2014, Aug 8). Targeting CB2-GPR55 receptor heteromers modulates cancer cell signaling. *J Biol Chem*, 289(32), 21960-21972. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.561761>
- Moriconi, A., Cerbara, I., Maccarrone, M. et Topai, A. (2010). GPR55: Current Knowledge and Future Perspectives of a Purported “Type-3” Cannabinoid Receptor. *Curr Med Chem*, 17(14), 1411-1429. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/092986710790980069>
- Morris, A. J. et Malbon, C. C. (1999, Oct). Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiol Rev*, 79(4), 1373-1430. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1373>
- Mueller, B. K. (1999, 1999/03/01). GROWTH CONE GUIDANCE: First Steps Towards a Deeper Understanding. *Annual Review of Neuroscience*, 22(1), 351-388. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.351>
- Mulder, J., Aguado, T., Keimpema, E., Barabás, K., Ballester Rosado, C. J., Nguyen, L., Monory, K., Marsicano, G., Di Marzo, V., Hurd, Y. L., Guillemot, F., Mackie, K., Lutz, B., Guzmán, M., Lu, H.-C., Galve-Roperh, I. et Harkany, T. (2008). Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(25), 8760-8765. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803545105>
- Munro, S., Thomas, K. L. et Abu-Shaar, M. (1993, 1993/09/01). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- Murataeva, N., Straiker, A. et Mackie, K. (2014). Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br J Pharmacol*, 171(6), 1379-1391. <https://doi.org/10.1111/bph.12411>
- Nagatsuka, Y., Hara-Yokoyama, M., Kasama, T., Takekoshi, M., Maeda, F., Ihara, S., Fujiwara, S., Ohshima, E., Ishii, K., Kobayashi, T., Shimizu, K. et Hirabayashi, Y. (2003). Carbohydrate-dependent signaling from the phosphatidylglucoside-based microdomain induces granulocytic differentiation of HL60 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13), 7454. <https://doi.org/10.1073/pnas.1232503100>
- Nakane, S., Oka, S., Arai, S., Waku, K., Ishima, Y., Tokumura, A. et Sugiura, T. (2002, 2002/06/01/). 2-Arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphate, an arachidonic acid-containing lysophosphatidic acid: occurrence and rapid enzymatic conversion to 2-arachidonoyl-sn-glycerol, a cannabinoid receptor ligand, in rat brain. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 402(1), 51-58. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-9861\(02\)00038-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-9861(02)00038-3)

- Navarrete, M. et Araque, A. (2008, 2008/03/27/). Endocannabinoids Mediate Neuron-Astrocyte Communication. *Neuron*, 57(6), 883-893. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.029>
- Nicolussi, S. et Gertsch, J. (2015). Endocannabinoid transport revisited. *Vitam Horm*, 98, 441-485. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2014.12.011>
- Niesink, R. J. et van Laar, M. W. (2013, Oct 16). Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry*, 4, 130. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00130>
- Nishiyama, M., Hoshino, A., Tsai, L., Henley, J. R., Goshima, Y., Tessier-Lavigne, M., Poo, M.-M. et Hong, K. (2003, 2003/06/). Cyclic AMP/GMP-dependent modulation of Ca²⁺ channels sets the polarity of nerve growth-cone turning. *Nature*, 423(6943), 990-995. <https://doi.org/10.1038/nature01751>
- Nishiyama, M., von Schimmelmann, M. J., Togashi, K., Findley, W. M. et Hong, K. (2008, 2008/07/). Membrane potential shifts caused by diffusible guidance signals direct growth-cone turning. *Nature Neuroscience*, 11(7), 762-771. <https://doi.org/10.1038/nn.2130>
- Nufer, T. M., Merrill, C., Friend, L., Hopkins, Z., Boyce, Z. et Edwards, J. G. (2019, 2019/11/01/). Expression of type I mGluRs predicts plasticity in the hippocampal stratum radiatum interneurons. *Neuroscience Letters*, 712, 134472. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134472>
- Nyíri, G., Cserép, C., Szabadits, E., MacKie, K. et Freund, T. F. (2005, 2005/01/01/). CB1 cannabinoid receptors are enriched in the perisynaptic annulus and on preterminal segments of hippocampal GABAergic axons. *Neuroscience*, 136(3), 811-822. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.026>
- O'Brien, R. J., Mammen, A. L., Blackshaw, S., Ehlers, M. D., Rothstein, J. D. et Huganir, R. L. (1997). The development of excitatory synapses in cultured spinal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(19), 7339-7350. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-19-07339.1997>
- Obara, Y., Ueno, S., Yanagihata, Y. et Nakahata, N. (2011). Lysophosphatidylinositol causes neurite retraction via GPR55, G13 and RhoA in PC12 cells. *PLoS One*, 6(8), e24284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024284>
- Oberlander, T. F., Papsdorf, M., Brain, U. M., Misri, S., Ross, C. et Grunau, R. E. (2010, May). Prenatal effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, serotonin transporter promoter genotype (SLC6A4), and maternal mood on child behavior at 3 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(5), 444-451. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.51>
- Oka, S., Kimura, S., Toshida, T., Ota, R., Yamashita, A. et Sugiura, T. (2010). Lysophosphatidylinositol induces rapid phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase and activating transcription factor 2 in HEK293 cells expressing GPR55 and IM-9 lymphoblastoid cells. *The Journal of Biochemistry*, 147(5), 671-678. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp208>
- Oka, S., Nakajima, K., Yamashita, A., Kishimoto, S. et Sugiura, T. (2007, Nov 3). Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 362(4), 928-934. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.078>

- Oka, S., Toshida, T., Maruyama, K., Nakajima, K., Yamashita, A. et Sugiura, T. (2009, Jan). 2-Arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphoinositol: a possible natural ligand for GPR55. *J Biochem*, 145(1), 13-20. <https://doi.org/10.1093/jb/mvn136>
- Okamoto, Y., Morishita, J., Tsuboi, K., Tonai, T. et Ueda, N. (2004, Feb 13). Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J Biol Chem*, 279(7), 5298-5305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306642200>
- Osborne, A. L., Solowij, N. et Weston-Green, K. (2017, 2017/01/01/). A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: Relevance to schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 310-324. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.012>
- Paradis, S., Harrar, D. B., Lin, Y., Koon, A. C., Hauser, J. L., Griffith, E. C., Zhu, L., Brass, L. F., Chen, C. et Greenberg, M. E. (2007, Jan 18). An RNAi-based approach identifies molecules required for glutamatergic and GABAergic synapse development. *Neuron*, 53(2), 217-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.12.012>
- Parameshwaran, K., Buabeid, M. A., Karuppagounder, S. S., Uthayathas, S., Thiruchelvam, K., Shonesy, B., Dityatev, A., Escobar, M. C., Dhanasekaran, M. et Suppiramaniam, V. (2012, Mar). Developmental nicotine exposure induced alterations in behavior and glutamate receptor function in hippocampus. *Cell Mol Life Sci*, 69(5), 829-841. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0805-4>
- Pertwee, R. G. (2007, Dec). GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *Br J Pharmacol*, 152(7), 984-986. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707464>
- Pertwee, R. G. (2010). Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem*, 17(14), 1360-1381. <https://doi.org/10.2174/092986710790980050>
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 1-37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_1
- Pietr, M., Kozela, E., Levy, R., Rimmerman, N., Lin, Y. H., Stella, N., Vogel, Z. et Juknat, A. (2009, Jun 18). Differential changes in GPR55 during microglial cell activation. *FEBS Lett*, 583(12), 2071-2076. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.05.028>
- Piñeiro, R., Maffucci, T. et Falasca, M. (2011, Jan 13). The putative cannabinoid receptor GPR55 defines a novel autocrine loop in cancer cell proliferation. *Oncogene*, 30(2), 142-152. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.417>
- Piomelli, D. (2003, Nov). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*, 4(11), 873-884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
- Porter, A. C., Sauer, J. M., Knierman, M. D., Becker, G. W., Berna, M. J., Bao, J., Nomikos, G. G., Carter, P., Bymaster, F. P., Leese, A. B. et Felder, C. C. (2002, Jun). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 301(3), 1020-1024. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.3.1020>
- Purves, D. et Lichtman, J. W. (1980, Oct 10). Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science*, 210(4466), 153-157. <https://doi.org/10.1126/science.7414326>
- Rajasekharan, S. et Kennedy, T. E. (2009). The netrin protein family. *Genome biology*, 10(9), 239-239. <https://doi.org/10.1186/gb-2009-10-9-239>

- Rakic, P. (1976, 1976/06/01). Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. *Nature*, 261(5560), 467-471. <https://doi.org/10.1038/261467a0>
- Rao, A. et Craig, A. M. (1997, 1997/10/01/). Activity Regulates the Synaptic Localization of the NMDA Receptor in Hippocampal Neurons. *Neuron*, 19(4), 801-812. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80962-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80962-9)
- Rauci, U., Pietrafusa, N., Paolino, M. C., Di Nardo, G., Villa, M. P., Pavone, P., Terrin, G., Specchio, N., Striano, P. et Parisi, P. (2020). Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. *Front Pharmacol*, 11, 586110-586110. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586110>
- Re, G., Barbero, R., Miolo, A. et Di Marzo, V. (2007, 2007/01/01/). Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *The Veterinary Journal*, 173(1), 21-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.10.003>
- Rhee, S. G., Suh, P. G., Ryu, S. H. et Lee, S. Y. (1989, May 5). Studies of inositol phospholipid-specific phospholipase C. *Science*, 244(4904), 546-550. <https://doi.org/10.1126/science.2541501>
- Rice, D. et Barone, S., Jr. (2000, Jun). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental health perspectives*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Romero, J., Garcia-Palomero, E., Berrendero, F., Garcia-Gil, L., Hernandez, M. L., Ramos, J. A. et Fernandez-Ruiz, J. J. (1997). Atypical location of cannabinoid receptors in white matter areas during rat brain development. *Synapse*, 26(3), 317-323. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199707\)26:3<317::AID-SYN12>3.0.CO;2-S](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199707)26:3<317::AID-SYN12>3.0.CO;2-S)
- Rosdahl, J. A., Mourton, T. L. et Brady-Kalnay, S. M. (2002, Feb). Protein kinase C delta (PKCdelta) is required for protein tyrosine phosphatase mu (PTPmu)-dependent neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci*, 19(2), 292-306. <https://doi.org/10.1006/mcne.2001.1071>
- Ross, R. A. (2009, Mar). The enigmatic pharmacology of GPR55. *Trends Pharmacol Sci*, 30(3), 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.12.004>
- Rouach, N. et Nicoll, R. A. (2003, 2003/08/01). Endocannabinoids contribute to short-term but not long-term mGluR-induced depression in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 18(4), 1017-1020. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02823.x>
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S., Capurro, V., Viganò, D., Guidali, C., Pinter, M., Sala, M., Bartsaghi, R. et Parolaro, D. (2009, 2009/08/01). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood [<https://doi.org/10.1002/hipo.20554>]. *Hippocampus*, 19(8), 763-772. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hipo.20554>
- Rubio, M. E. (2000, Feb-Apr). Selective targeting of glutamate receptors in neurons. *Mol Neurobiol*, 21(1-2), 1-19. <https://doi.org/10.1385/mn:21:1-2:001>
- Russo, E. B., Merzouki, A., Mesa, J. M., Frey, K. A. et Bach, P. J. (2004, Jul). Cannabis improves night vision: a case study of dark adaptometry and scotopic sensitivity in kif smokers of the Rif mountains of northern Morocco. *J Ethnopharmacol*, 93(1), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.029>

- Ryan, D., Drysdale, A. J., Lafourcade, C., Pertwee, R. G. et Platt, B. (2009). Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(7), 2053-2063. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4212-08.2009>
- Ryberg, E., Larsson, N., Sjogren, S., Hjorth, S., Hermansson, N. O., Leonova, J., Elebring, T., Nilsson, K., Drmota, T. et Greasley, P. J. (2007, Dec). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*, 152(7), 1092-1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
- Sales, A. J., Fogaça, M. V., Sartim, A. G., Pereira, V. S., Wegener, G., Guimarães, F. S. et Joca, S. R. L. (2019, Feb). Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol*, 56(2), 1070-1081. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>
- Sampath, A. P. et Rieke, F. (2004, Feb 5). Selective transmission of single photon responses by saturation at the rod-to-rod bipolar synapse. *Neuron*, 41(3), 431-443. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00005-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00005-4)
- Sanes, D. H., Reh, T. A. et Harris, W. A. (2011). *Development of the Nervous System*. (3rd^e éd.). Elsevier.
- Sawzdargo, M., Nguyen, T., Lee, D. K., Lynch, K. R., Cheng, R., Heng, H. H. Q., George, S. R. et O'Dowd, B. F. (1999, 1999/02/05/). Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, Ψ GPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain1Sequence data from this article have been deposited with the GenBank Data Library under Accession Nos. AF096784-AF096786, AF100789.1. *Molecular Brain Research*, 64(2), 193-198. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00277-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00277-0)
- Sen, A., Hongpaisan, J., Wang, D., Nelson, T. J. et Alkon, D. L. (2016, Aug 5). Protein Kinase C ϵ (PKC ϵ) Promotes Synaptogenesis through Membrane Accumulation of the Postsynaptic Density Protein PSD-95. *J Biol Chem*, 291(32), 16462-16476. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.730440>
- Serafini, T., Colamarino, S. A., Leonardo, E. D., Wang, H., Beddington, R., Skarnes, W. C. et Tessier-Lavigne, M. (1996, Dec 13). Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. *Cell*, 87(6), 1001-1014. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81795-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81795-x)
- Serrano, A., Rivera, P., Pavon, F. J., Decara, J., Suárez, J., Rodriguez de Fonseca, F. et Parsons, L. H. (2012). Differential effects of single versus repeated alcohol withdrawal on the expression of endocannabinoid system-related genes in the rat amygdala. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 36(6), 984-994. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01686.x>
- Sharir, H. et Abood, M. E. (2010, 2010/06/01/). Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacology & Therapeutics*, 126(3), 301-313. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.02.004>
- Shen, K. et Cowan, C. W. (2010, Apr). Guidance molecules in synapse formation and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2(4), a001842. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001842>

- Shen, W., Wu, B., Zhang, Z., Dou, Y., Rao, Z. R., Chen, Y. R. et Duan, S. (2006, May 4). Activity-induced rapid synaptic maturation mediated by presynaptic cdc42 signaling. *Neuron*, 50(3), 401-414. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.017>
- Shi, Q. X., Yang, L. K., Shi, W. L., Wang, L., Zhou, S. M., Guan, S. Y., Zhao, M. G. et Yang, Q. (2017, Aug 11). The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress. *Mol Brain*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0318-7>
- Shonesy, B. C., Winder, D. G., Patel, S. et Colbran, R. J. (2015, Apr). The initiation of synaptic 2-AG mobilization requires both an increased supply of diacylglycerol precursor and increased postsynaptic calcium. *Neuropharmacology*, 91, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.026>
- Silver, R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals : an open access journal from MDPI*, 9(9), 686. <https://doi.org/10.3390/ani9090686>
- Smith, B. (2020). *MRI of mouse embryo development*. http://www-personal.umich.edu/~brdsmith/Research/MRI_Embryos/scale_constant_all_mice.html
- Song, H.-j. et Poo, M.-m. (2001, 2001/03/01). The cell biology of neuronal navigation. *Nature Cell Biology*, 3(3), E81-E88. <https://doi.org/10.1038/35060164>
- Spillane, M. et Gallo, G. (2014). Involvement of Rho-family GTPases in axon branching. *Small GTPases*, 5, e27974. <https://doi.org/10.4161/sgtp.27974>
- Sretavan, D. W. et Shatz, C. J. (1986, Jan). Prenatal development of retinal ganglion cell axons: segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus. *J Neurosci*, 6(1), 234-251. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.06-01-00234.1986>
- Stahnisch, F. W. et Nitsch, R. (2002, Nov). Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on. *Trends Neurosci*, 25(11), 589-591. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02251-8](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02251-8)
- Stockton, R. A. et Slaughter, M. M. (1989, Jan). B-wave of the electroretinogram. A reflection of ON bipolar cell activity. *J Gen Physiol*, 93(1), 101-122. <https://doi.org/10.1085/jgp.93.1.101>
- Stoeckli, E. T. (2018). Understanding axon guidance: are we nearly there yet? *Development*, 145(10), dev151415. <https://doi.org/10.1242/dev.151415>
- Stoeckli, E. T. et Landmesser, L. T. (1998, Feb). Axon guidance at choice points. *Curr Opin Neurobiol*, 8(1), 73-79. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(98\)80010-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(98)80010-x)
- Straiker, A. et Mackie, K. (2007). Metabotropic suppression of excitation in murine autaptic hippocampal neurons. *The Journal of physiology*, 578(Pt 3), 773-785. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.117499>
- Strochlic, L., Dwivedy, A., van Horck, F. P. G., Falk, J. et Holt, C. E. (2008, 2008/01//). A role for S1P signalling in axon guidance in the *Xenopus* visual system. *Development (Cambridge, England)*, 135(2), 333-342. <https://doi.org/10.1242/dev.009563>
- Stryker, M. P. et Harris, W. A. (1986). Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 6(8), 2117-2133. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-08-02117.1986>
- Südhof, T. C. (2017, Nov 2). Synaptic Neurexin Complexes: A Molecular Code for the Logic of Neural Circuits. *Cell*, 171(4), 745-769. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.024>

- Südhof, T. C. (2018, Oct 24). Towards an Understanding of Synapse Formation. *Neuron*, 100(2), 276-293. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.040>
- Sun, M. K. et Alkon, D. L. (2009, Dec). Protein kinase C activators as synaptogenic and memory therapeutics. *Arch Pharm (Weinheim)*, 342(12), 689-698. <https://doi.org/10.1002/ardp.200900050>
- Sur, M., Weller, R. E. et Sherman, S. M. (1984, 1984/07/01). Development of X- and Y-cell retinogeniculate terminations in kittens. *Nature*, 310(5974), 246-249. <https://doi.org/10.1038/310246a0>
- Swiech, L., Perycz, M., Malik, A. et Jaworski, J. (2008, Jan). Role of mTOR in physiology and pathology of the nervous system. *Biochim Biophys Acta*, 1784(1), 116-132. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2007.08.015>
- Sylantsev, S., Jensen, T. P., Ross, R. A. et Rusakov, D. A. (2013). Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(13), 5193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211204110>
- Takeichi, M. (1994). The cadherin cell adhesion receptor family: roles in multicellular organization and neurogenesis. *Prog Clin Biol Res*, 390, 145-153.
- Tang, F. et Kalil, K. (2005). Netrin-1 Induces Axon Branching in Developing Cortical Neurons by Frequency-Dependent Calcium Signaling Pathways. *The Journal of Neuroscience*, 25(28), 6702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0871-05.2005>
- Tessier-Lavigne, M. et Goodman, C. S. (1996, Nov 15). The molecular biology of axon guidance. *Science*, 274(5290), 1123-1133. <https://doi.org/10.1126/science.274.5290.1123>
- Tortoriello, G., Morris, C. V., Alpar, A., Fuzik, J., Shirran, S. L., Calvigioni, D., Keimpema, E., Botting, C. H., Reinecke, K., Herdegen, T., Courtney, M., Hurd, Y. L. et Harkany, T. (2014, Apr 1). Miswiring the brain: $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *Embo j*, 33(7), 668-685. <https://doi.org/10.1002/emboj.201386035>
- Triplet, J. W. et Feldheim, D. A. (2012, Feb). Eph and ephrin signaling in the formation of topographic maps. *Semin Cell Dev Biol*, 23(1), 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.10.026>
- Ueda, N., Puffenberger, R. A., Yamamoto, S. et Deutsch, D. G. (2000, Nov). The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Chem Phys Lipids*, 108(1-2), 107-121. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(00\)00190-0](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00190-0)
- Uezono, Y., Kaibara, M., Murasaki, O. et Taniyama, K. (2004, 2004/10/01). Involvement of G protein $\beta\gamma$ -subunits in diverse signaling induced by Gi/o-coupled receptors: study using the *Xenopus* oocyte expression system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 287(4), C885-C894. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00125.2004>
- Ullian, E. M., Sapperstein, S. K., Christopherson, K. S. et Barres, B. A. (2001). Control of Synapse Number by Glia. *Science*, 291(5504), 657. <https://doi.org/10.1126/science.291.5504.657>
- Urban, J. D., Clarke, W. P., von Zastrow, M., Nichols, D. E., Kobilka, B., Weinstein, H., Javitch, J. A., Roth, B. L., Christopoulos, A., Sexton, P. M., Miller, K. J., Spedding, M. et Mailman, R. B. (2007, Jan). Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 320(1), 1-13. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.104463>

- Varma, N., Carlson, G. C., Ledent, C. et Alger, B. E. (2001, Dec 15). Metabotropic glutamate receptors drive the endocannabinoid system in hippocampus. *J Neurosci*, 21(24), Rc188. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-j0003.2001>
- Vicario-Abejón, C., Collin, C., McKay, R. D. et Segal, M. (1998, Sep 15). Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*, 18(18), 7256-7271. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-18-07256.1998>
- Vitalis, T., Lainé, J., Simon, A., Roland, A., Leterrier, C. et Lenkei, Z. (2008, Nov). The type 1 cannabinoid receptor is highly expressed in embryonic cortical projection neurons and negatively regulates neurite growth in vitro. *The European journal of neuroscience*, 28(9), 1705-1718. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06484.x>
- Waldeck-Weiermair, M., Zoratti, C., Osibow, K., Balenga, N., Goessnitzer, E., Waldhoer, M., Malli, R. et Graier, W. F. (2008, May 15). Integrin clustering enables anandamide-induced Ca²⁺ signaling in endothelial cells via GPR55 by protection against CB1-receptor-triggered repression. *J Cell Sci*, 121(Pt 10), 1704-1717. <https://doi.org/10.1242/jcs.020958>
- Wang, G. S. (2017, Mar). Pediatric Concerns Due to Expanded Cannabis Use: Unintended Consequences of Legalization. *J Med Toxicol*, 13(1), 99-105. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0552-x>
- Wang, G. X. et Poo, M. M. (2005, Apr 14). Requirement of TRPC channels in netrin-1-induced chemotropic turning of nerve growth cones. *Nature*, 434(7035), 898-904. <https://doi.org/10.1038/nature03478>
- Wang, K. H., Brose, K., Arnott, D., Kidd, T., Goodman, C. S., Henzel, W. et Tessier-Lavigne, M. (1999, Mar 19). Biochemical purification of a mammalian slit protein as a positive regulator of sensory axon elongation and branching. *Cell*, 96(6), 771-784. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80588-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80588-7)
- Wang, M. T. M. et Danesh-Meyer, H. V. (2020, 2020/08/04/). Cannabinoids and the eye. *Survey of Ophthalmology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.07.002>
- Wang, X., Dow-Edwards, D., Keller, E. et Hurd, Y. L. (2003). Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. *Neuroscience*, 118(3), 681-694. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00020-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00020-4)
- Wang, X.-F., Galaj, E., Bi, G.-H., Zhang, C., He, Y., Zhan, J., Bauman, M. H., Gardner, E. L. et Xi, Z.-X. (2020, 2020/04/01). Different receptor mechanisms underlying phytocannabinoid-versus synthetic cannabinoid-induced tetrad effects: Opposite roles of CB1/CB2 versus GPR55 receptors. *Br J Pharmacol*, 177(8), 1865-1880. <https://doi.org/10.1111/bph.14958>
- Watson, S., Chambers, D., Hobbs, C., Doherty, P. et Graham, A. (2008, May). The endocannabinoid receptor, CB1, is required for normal axonal growth and fasciculation. *Mol Cell Neurosci*, 38(1), 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.02.001>
- Weliky, M. et Katz, L. C. (1999, Jul 23). Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science*, 285(5427), 599-604. <https://doi.org/10.1126/science.285.5427.599>
- Westfall, R. E., Janssen, P. A., Lucas, P. et Capler, R. (2009, Nov). Reprint of: survey of medicinal cannabis use among childbearing women: patterns of its use in pregnancy and retroactive self-assessment of its efficacy against 'morning sickness'. *Complement Ther Clin Pract*, 15(4), 242-246. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2009.07.001>

- White, C. D. et Sacks, D. B. (2010). Regulation of MAP kinase signaling by calcium. *Methods Mol Biol*, 661, 151-165. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-795-2_9
- Whyte, L. S., Ryberg, E., Sims, N. A., Ridge, S. A., Mackie, K., Greasley, P. J., Ross, R. A. et Rogers, M. J. (2009, Sep 22). The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(38), 16511-16516. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902743106>
- Wiesel, T. N. et Hubel, D. H. (1963). SINGLE-CELL RESPONSES IN STRIATE CORTEX OF KITTENS DEPRIVED OF VISION IN ONE EYE. *J Neurophysiol*, 26(6), 1003-1017. <https://doi.org/10.1152/jn.1963.26.6.1003>
- Wiesel, T. N. et Hubel, D. H. (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol*, 28(6), 1029-1040.
- Wilson, R. I., Kunos, G. et Nicoll, R. A. (2001, Aug 16). Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. *Neuron*, 31(3), 453-462. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00372-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00372-5)
- Wilson, R. I. et Nicoll, R. A. (2001, Mar 29). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*, 410(6828), 588-592. <https://doi.org/10.1038/35069076>
- Wong, R. O. et Oakley, D. M. (1996, Jun). Changing patterns of spontaneous bursting activity of on and off retinal ganglion cells during development. *Neuron*, 16(6), 1087-1095. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80135-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80135-x)
- Wróbel, A., Serefko, A., Szopa, A., Ulrich, D., Poleszak, E. et Rechberger, T. (2020). O-1602, an Agonist of Atypical Cannabinoid Receptors GPR55, Reverses the Symptoms of Depression and Detrusor Overactivity in Rats Subjected to Corticosterone Treatment. *Front Pharmacol*, 11, 1002-1002. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01002>
- Wu, C.-S., Chen, H., Sun, H., Zhu, J., Jew, C. P., Wager-Miller, J., Straiker, A., Spencer, C., Bradshaw, H., Mackie, K. et Lu, H.-C. (2013). GPR55, a G-protein coupled receptor for lysophosphatidylinositol, plays a role in motor coordination. *PLoS One*, 8(4), e60314-e60314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060314>
- Wu, C. S., Zhu, J., Wager-Miller, J., Wang, S., O'Leary, D., Monory, K., Lutz, B., Mackie, K. et Lu, H. C. (2010, Sep). Requirement of cannabinoid CB(1) receptors in cortical pyramidal neurons for appropriate development of corticothalamic and thalamocortical projections. *The European journal of neuroscience*, 32(5), 693-706. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07337.x>
- Yamagata, M., Sanes, J. R. et Weiner, J. A. (2003, Oct). Synaptic adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol*, 15(5), 621-632. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(03\)00107-8](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(03)00107-8)
- Yamashita, A., Kumazawa, T., Koga, H., Suzuki, N., Oka, S. et Sugiura, T. (2010, Jul). Generation of lysophosphatidylinositol by DDHD domain containing 1 (DDHD1): Possible involvement of phospholipase D/phosphatidic acid in the activation of DDHD1. *Biochim Biophys Acta*, 1801(7), 711-720. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2010.03.012>
- Yanagida, K., Ishii, S., Hamano, F., Noguchi, K. et Shimizu, T. (2007, Feb 23). LPA4/p2y9/GPR23 mediates rho-dependent morphological changes in a rat neuronal cell line. *J Biol Chem*, 282(8), 5814-5824. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610767200>

- Yanni, P. A. et Lindsley, T. A. (2000, Apr 14). Ethanol inhibits development of dendrites and synapses in rat hippocampal pyramidal neuron cultures. *Brain Res Dev Brain Res*, 120(2), 233-243. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(00\)00015-8](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(00)00015-8)
- Yao, J., Qi, J. et Chen, G. (2006). Actin-Dependent Activation of Presynaptic Silent Synapses Contributes to Long-Term Synaptic Plasticity in Developing Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 26(31), 8137. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1183-06.2006>
- Yin, H., Chu, A., Li, W., Wang, B., Shelton, F., Otero, F., Nguyen, D. G., Caldwell, J. S. et Chen, Y. A. (2009). Lipid G protein-coupled receptor ligand identification using beta-arrestin PathHunter assay. *J Biol Chem*, 284(18), 12328-12338. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806516200>
- Yoshihara, Y., De Roo, M. et Muller, D. (2009, Apr). Dendritic spine formation and stabilization. *Curr Opin Neurobiol*, 19(2), 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.05.013>
- Yuan, X. B., Jin, M., Xu, X., Song, Y. Q., Wu, C. P., Poo, M. M. et Duan, S. (2003, Jan). Signalling and crosstalk of Rho GTPases in mediating axon guidance. *Nat Cell Biol*, 5(1), 38-45. <https://doi.org/10.1038/ncb895>
- Yuen, E. Y., Wei, J., Liu, W., Zhong, P., Li, X. et Yan, Z. (2012, Mar 8). Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron*, 73(5), 962-977. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.033>
- Zabouri, N., Bouchard, J. F. et Casanova, C. (2011a, May 1). Cannabinoid receptor type 1 expression during postnatal development of the rat retina. *J Comp Neurol*, 519(7), 1258-1280. <https://doi.org/10.1002/cne.22534>
- Zabouri, N., Ptitto, M., Casanova, C. et Bouchard, J. F. (2011b, Nov 10). Fatty acid amide hydrolase expression during retinal postnatal development in rats. *Neuroscience*, 195, 145-165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.008>
- Zantut, P. R. A., Veras, M. M., Yariwake, V. Y., Takahashi, W. Y., Saldiva, P. H., Young, L. H., Damico, F. M. et Fajersztajn, L. (2020, Mar). Effects of cannabis and its components on the retina: a systematic review. *Cutan Ocul Toxicol*, 39(1), 1-9. <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1685534>
- Zelasko, S., Arnold, W. R. et Das, A. (2015, Jan-Mar). Endocannabinoid metabolism by cytochrome P450 monooxygenases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 116-117, 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2014.11.002>
- Zhou, X. L., Guo, X., Song, Y. P., Zhu, C. Y. et Zou, W. (2018, Mar). The LPI/GPR55 axis enhances human breast cancer cell migration via HBXIP and p-MLC signaling. *Acta Pharmacol Sin*, 39(3), 459-471. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.157>
- Zimmermann, T., Bartsch, J. C., Beer, A., Lomazzo, E., Guggenhuber, S., Lange, M. D., Bindila, L., Pape, H.-C. et Lutz, B. (2019, 2019/07/01). Impaired anandamide/palmitoylethanolamide signaling in hippocampal glutamatergic neurons alters synaptic plasticity, learning, and emotional responses. *Neuropsychopharmacology*, 44(8), 1377-1388. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0274-7>
- Ziv, N. E. et Smith, S. J. (1996, Jul). Evidence for a role of dendritic filopodia in synaptogenesis and spine formation. *Neuron*, 17(1), 91-102. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80283-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80283-4)