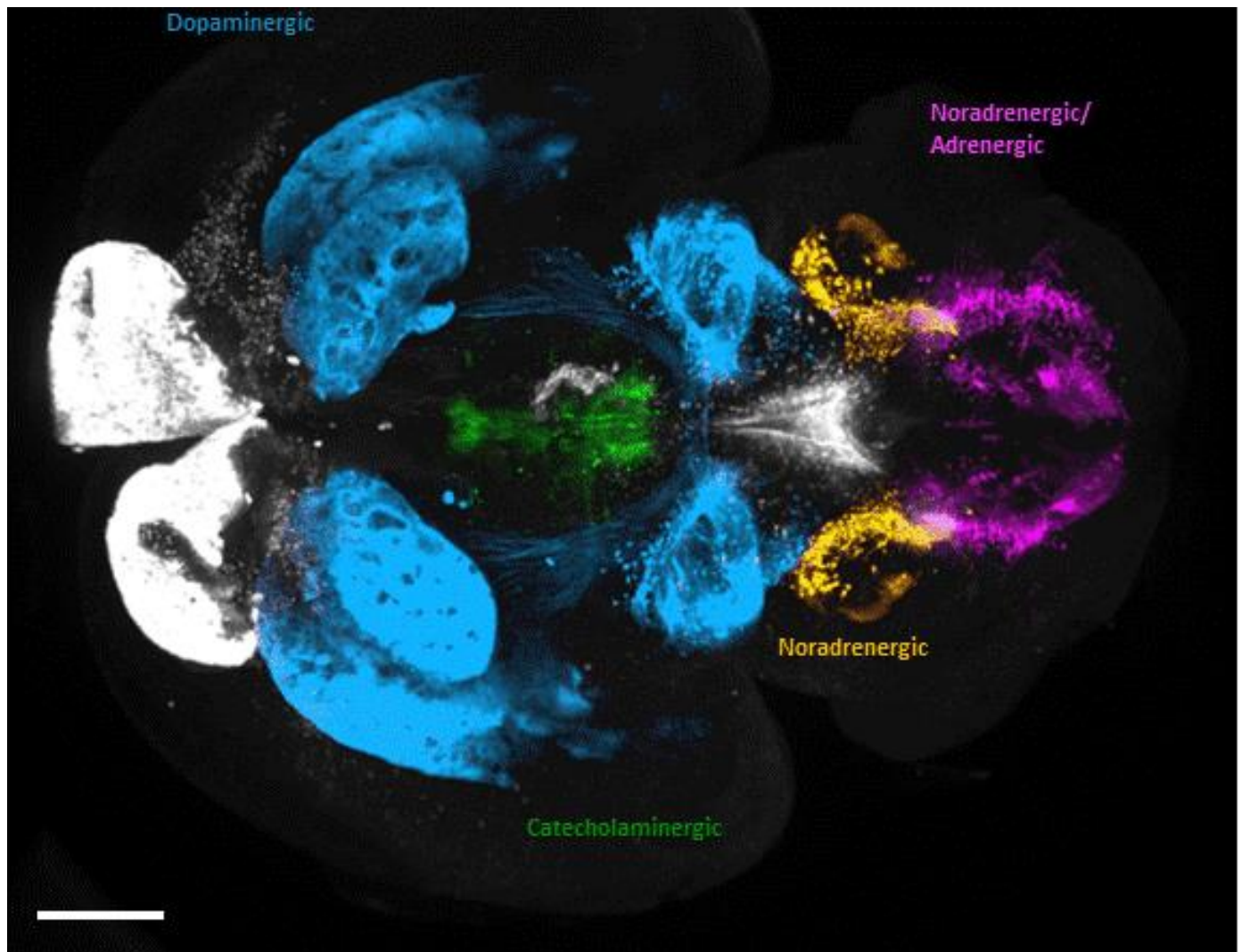


SNE Currents 2017



Localisation en fausses couleurs de l'innervation catécholaminergique (marquée par la tyrosine hydroxylase) dans le cerveau de souris rendu transparent (5^e jour post natal).

Three-dimensional distribution of tyrosine hydroxylase, vasopressin and oxytocin neurones in the transparent postnatal mouse brain. Godefroy D, Dominici C, Hardin-Pouzet H, Anouar Y, Melik-Parsadaniantz S, Rostène W, Reaux-Le Goazigo A. J Neuroendocrinol. 2017 Dec;29(12)

A summary of breakthroughs in French Neuroendocrinology in 2017

<https://www.societe-neuroendocrinologie.fr>



Scientific Committee of 2018 French Society of Neuroendocrinology

Valérie Simonneaux (Strasbourg) President

Marie-Pierre Moisan (Bordeaux) Secretary

Carole Rovère (Nice) Treasurer

Nicolas de Roux (Paris) President-elect

Isabelle Franceschini-Laurent (Tours) Secretary-elect

Alexandre Benani (Dijon) Treasurer-elect

Etienne Challet (Strasbourg)

Nicolas Chartrel (Rouen)

Philippe Ciofi (Bordeaux)

Joëlle Cohen-Tannoudji (Paris)

Laurence Dufourny (Tours)

Paolo Giacobini (Lille)

Nathalie Guérineau (Montpellier)

Andrea Messina (Lausanne)

Sara Morley-Fletcher (Lille)

Arnaud Nicot (Nantes)

Hélène Hardin-Pouzet (Paris)

Annabelle Réaux-Le Goazigo (Paris)

Sophie Croizier (Lausanne) young investigator

Ophélie Le Thuc (Munich) young investigator

Le dialogue cerveau-système endocrine : Comment démultiplier le temps ?

Dans le domaine de la neuroendocrinologie, il y a une question depuis longtemps en suspens : « Comment l'information générée par les neurones hypothalamiques hypophysiotropes (« parvicellulaires ») conduit la glande hypophysaire à sécréter des pulses d'hormones qui durent des douzaines de minutes à plusieurs heures ? ». Pour aborder cette question, nous venons de développer des mesures de libération de dopamine en introduisant de très fines aiguilles de carbone (30 microns à la pointe) directement dans l'éminence médiane de souris libres de leurs mouvements. Grâce à cette approche, nous avons pu élucider le dialogue entre le cerveau et l'hypophyse qui contrôle la sécrétion de prolactine. Notamment, nous avons montré que les rythmes de sécrétion de prolactine, hormone clé de la reproduction, sont contrôlés par une organisation jusqu'alors inconnue d'événements sécrétoires rapides de dopamine (fréquences de 0.001-10 Hz). Ces événements sont répartis précisément dans l'éminence médiane lors d'épisodes de plusieurs minutes nécessaires pour créer le bolus de neuro-hormones dans le sang porte. Ces résultats montrent pour la première fois le code multi-échelle du dialogue entre le cerveau et des organes périphériques via une connexion neuro-endocrine. A l'instar de l'analyse des oscillations cérébrales qui sont conservées quelle que soit la taille du cerveau de mammifères (y compris l'homme), le déchiffrement de ce code neuro-endocrine devrait être d'importance pour l'élucidation des rythmes hormonaux d'origine hypophysaire et bien sûr de leurs pathologies.

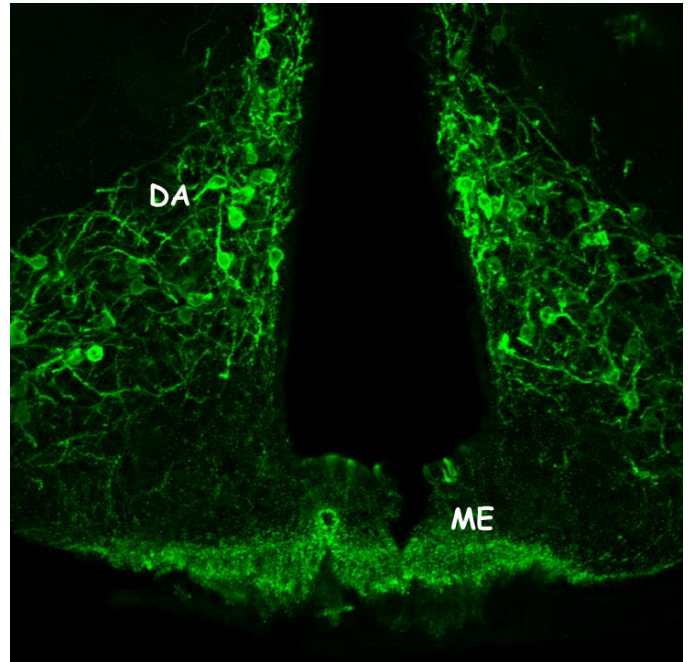


Figure : Neurones dopaminergiques (DA, neurones en vert) de l'hypothalamus (base ventrale du cerveau) qui contrôlent la sécrétion hypophysaire de prolactine, hormone clé de la reproduction. Ces neurones libèrent la dopamine dans le sang porte au niveau d'une jonction neuro-hémale dans l'éminence médiane (ME, terminaisons nerveuses en vert).

Romanò N, Guillou A, Hodson DJ, Martin AO, Mollard P. Multiple-scale neuroendocrine signals connect brain and pituitary hormone rhythms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Feb 28;114(9):2379-2382.

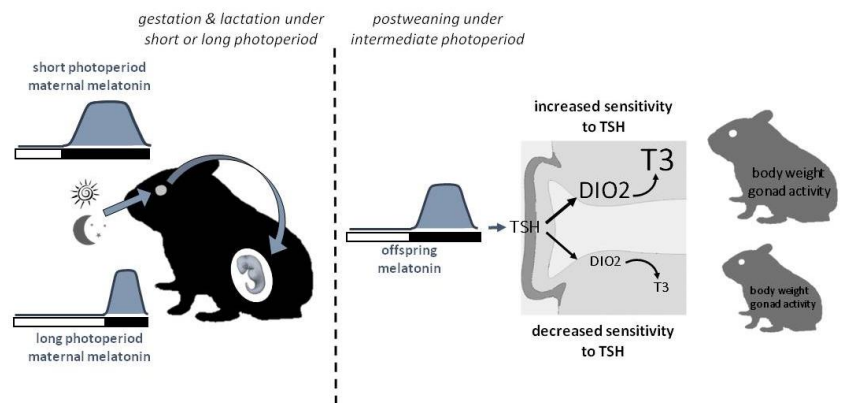
Brain-endocrine system dialogue: how to leverage time?

In the field of neuroendocrinology, there is a long-standing question, namely “how is the short-lived information delivered by hypothalamic parvocellular neurons to the pituitary gland integrated to generate long-lasting hormone pulses?”. To address this question, we have developed miniaturized amperometric recordings of dopamine from hypothalamic neurons at the median eminence in freely-behaving mice. Using this approach, we were able to uncover a dialog between the brain and pituitary that controls prolactin secretion. Notably, dopamine release events were scaled over more than four orders of frequency (0.001 Hz- 10 Hz), and hierarchically organized within and between frequency bands. Furthermore, local-global integration of high frequency dopamine release events, which are “executive” at pacing prolactin output, occurs within a minute range across the median eminence.

Thus, in a manner reminiscent to the brain rhythms controlling other essential physiological responses (e.g. sleep), assemblies of hypothalamic neuroendocrine neurons are capable of translating multiple locally-generated and time-scaled neurohemal events into hormone release. Since these slowly-evolving endocrine outcomes are critical for basic body functions such as reproduction, growth, metabolism and stress, these findings would be of interest to a wide audience of basic and clinical scientists.

La mélatonine maternelle est un horoscope endocrinien

La mélatonine est une hormone des saisons car sa production nocturne est d'autant plus importante que les nuits sont longues (en hiver). Chez l'adulte, elle synchronise des fonctions biologiques comme la reproduction, la prise alimentaire ou le sommeil avec les saisons. Cette étude montre que la mélatonine maternelle affecte également le développement fœtal et ceci différemment selon les saisons. Avant la naissance, les fœtus ne produisent pas de mélatonine mais ont des récepteurs fonctionnels pouvant être activés par la mélatonine maternelle. Par conséquent, le développement métabolique et reproducteur d'animaux juvéniles, comme le hamster sibérien, est régulé différemment par la mélatonine maternelle selon que la période de gestation de leurs mères s'est déroulée en photopériode courte (hivernale) ou en photopériode longue (estivale). Les auteurs ont montré que la mélatonine maternelle régule la production de TSH par l'hypophyse fœtale qui ensuite agit sur les tanocytes hypothalamiques pour contrôler la synthèse d'enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Ainsi, les hamsters nés de mères gestantes en photopériode courte produisent plus de T3 dans l'hypothalamus que des hamsters nés de mères gestantes en photopériode longue. Cette régulation différentielle dépend de la mélatonine maternelle qui programme la sensibilité des tanocytes à la TSH pendant la période fœtale. Même si les jeunes hamsters sont élevés dans des conditions environnementales similaires, ceux issus d'une gestation en photopériode courte ont des tanocytes plus sensibles à la TSH et donc une production de T3 hypothalamique plus élevée. Cette hyperthyroïdie locale est associée à un développement métabolique et reproducteur plus rapide chez les hamsters dont la gestation était en photopériode courte. Ces résultats montrent une nouvelle voie transplacentaire qui encode un calendrier interne programmant le développement des fonctions cérébrales.



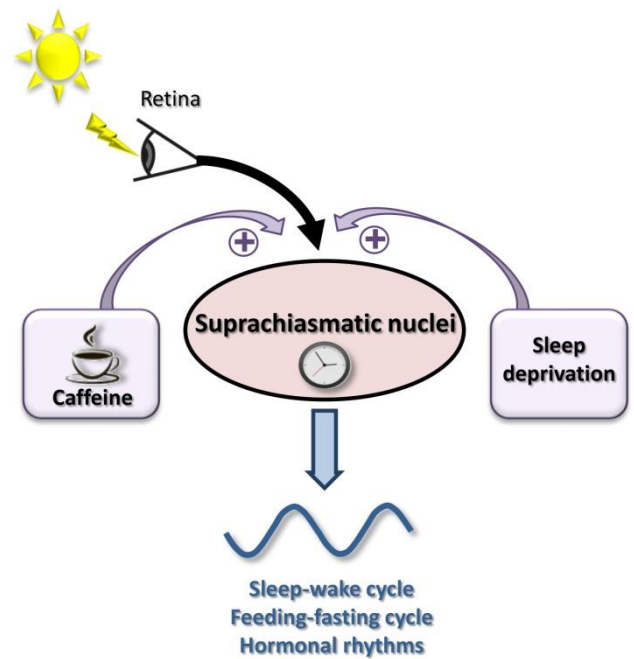
Saenz de Miera C., Bothorel B., Jaegger C. Simonneaux V, Hazlerigg D. *Maternal photoperiod programmes hypothalamic thyroid hormone action via the fetal pituitary gland. Proc Natl Acad Sci U S A* (2017) 114:8408-8413.

Maternal melatonin as an endocrine horoscope

Circulating melatonin, which nocturnal level indicates night length, is an endocrine representation of the season with a larger production in winter as compared to summer. As a consequence, melatonin is pivotal for seasonal synchronization of a number of biological functions, notably food intake, reproduction, sleep/wake cycles. This study reports how maternal melatonin also impacts fetal development according to seasons. Before birth, fetuses do not synthesize melatonin but already express functional receptors which can be activated by the maternal melatonin which crosses the placental barrier. As a consequence, the metabolic and reproductive development of juvenile animals, like Djungarian hamsters, is differentially regulated by the maternal melatonin depending on whether gestation occurred in winter or summer photoperiod. Here, authors have shown that maternal melatonin regulates fetal pituitary TSH production which in turn acts on oph, hamsters born from dams gestated in short photoperiod (mimicking winter) show an increased production of hypothalamic thyroid hormone as compared to hamsters born from dams gestated in long photoperiod (mimicking summer). This differential regulation is driven by the maternal melatonin which programs tanocyte sensitivity to TSH in juvenile hamsters. Thus, even though juvenile hamsters are raised in similar environmental conditions, those born from short day gestated mothers display an increased tanocyte's sensitivity to TSH leading to higher thyroid hormone production locally in the mediobasal hypothalamus. Such local hyperthyroidy is associated to a faster development of the metabolic and reproductive systems in hamsters gestated in short days. These results report a new transplacental pathway encoding an internal calendar programming the development of cerebral functions.

Rester éveillé pour mieux synchroniser son horloge cérébrale

Les variations quotidiennes de notre physiologie sont contrôlées par des horloges internes. L'horloge principale, située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, est mise à l'heure tous les jours par la lumière ambiante perçue par la rétine. L'éveil comportemental, qu'il soit volontaire ou contraint, peut aussi agir sur l'horloge suprachiasmatique. La plupart des connaissances disponibles sur la chronobiologie des mammifères ont été obtenues chez les rongeurs nocturnes. Compte-tenu de la nature diurne de l'activité humaine, ces données ne sont pas forcément applicables dans un contexte biomédical. Une activation comportementale, comme l'exercice intense ou la privation de sommeil, déclenche chez les animaux nocturnes des déphasages circadiens quand ils surviennent durant le repos habituel (de jour). Pour comprendre comment fonctionne le système circadien, nous avons analysé les réponses circadiennes chez un rongeur diurne, *Arvicanthis*. La privation de sommeil chez cette espèce diurne déphase l'horloge principale via l'activation des cellules suprachiasmatiques à calbindine. De plus, la privation de sommeil et l'ingestion de caféine de nuit augmentent les effets synchroniseurs de la lumière, contrairement à leurs effets inhibiteurs chez les rongeurs nocturnes. En résumé, ce travail démontre que les facteurs d'éveil sont de puissants modulateurs de l'horloge principale qui agissent différemment entre espèces diurnes et nocturnes, ce qui ouvre la voie au développement de nouvelles stratégies chronothérapeutiques.



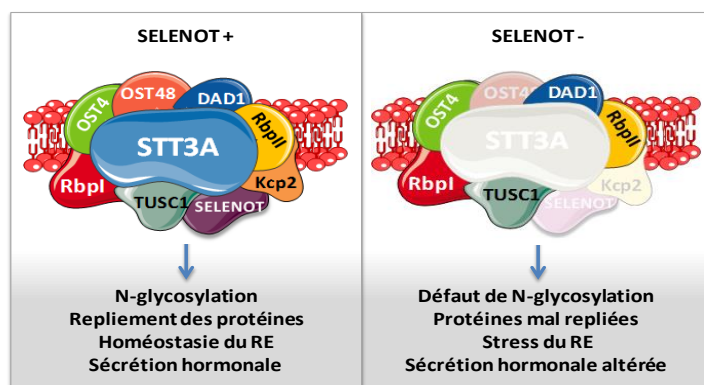
Jha PK, Bouaouda H, Gourmelen S, Dumont S, Fuchs F, Goumon Y, Bourgin P, Kalsbeek A, Challet E. Sleep deprivation and caffeine treatment potentiate photic resetting of the master circadian clock in a diurnal rodent. **Journal of Neuroscience** 2017 Apr 19;37(16):4343-4358.

Stay awake to better synchronize the brain clock

The daily variations of our physiology are controlled by internal clocks. The main clock, located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, is reset every day by ambient light perceived by the retina. Behavioral arousal, either voluntary or enforced, can also modulate the suprachiasmatic clock. Most of available knowledge on the chronobiology of mammals has been obtained in nocturnal rodents. Considering the diurnal nature of human activity, these data are not necessarily applicable in a biomedical context. Behavioral arousal, such as an intense exercise or sleep deprivation, leads to circadian phase-shifts when they arise during the usual resting period (daytime) in nocturnal animals. To better understand the mechanisms underlying the circadian system, we analyzed the circadian responses in a diurnal rodent, *Arvicanthis*. Sleep deprivation in this day-active species leads to phase-shifts of the master clock via activation of suprachiasmatic cells containing calbindin. Furthermore, both sleep deprivation and caffeine administration increase the synchronizing effects of light, contrary to their inhibitory effects in night-active rodents. In summary, this work demonstrates that arousing stimuli are powerful modulators of the master clock that act differently between diurnal and nocturnal species, thus opening new avenues to develop chronotherapeutic strategies.

Cadences infernales et zéro stress : un défi aussi pour les cellules endocrines !

Les cellules endocrines doivent disposer de mécanismes spécifiques au sein du réticulum endoplasmique (RE) pour augmenter efficacement les taux de production d'hormones en réponse à divers stimuli environnementaux sachant que le rendement est très moyen, 30 % des protéines synthétisées étant mal conformées et dégradées par le protéasome. Un processus adaptatif identifié sous le terme de *Unfolded Protein Response* (UPR) permet d'améliorer ce faible rendement en élevant les taux de protéines chaperones, en renforçant le contrôle qualité des protéines, et en augmentant la capacité à les rétrotransloquer vers le protéasome via ERAD (ER-associated degradation). Les recherches portant sur la sélénoprotéine T (SelT/ SELENOT), une protéine stimulée par le neuropeptide PACAP dans les cellules neuroendocrines, nous ont amené à envisager son rôle au sein du RE. En effet, la SELENOT est ancrée dans la membrane du RE, et, de façon étonnante, son expression se limite essentiellement aux tissus endocriniens chez l'adulte. Un criblage membranaire chez la levure, puis des études *in vitro*, ont permis d'identifier la protéine KCP2 comme partenaire de la SELENOT. Il s'agit d'une sous-unité du complexe oligosaccharyltransférase (OST) qui catalyse la réaction de N-glycosylation des protéines de façon co-traductionnelle. L'addition d'un N-glycane riche en mannose envoie d'emblée les protéines dans le cycle calnexine/calreticuline où elles subissent un contrôle qualité. La N-glycosylation impacte ensuite, après une complexification dans le Golgi, la fonction de nombreuses protéines. De façon frappante, lorsque les taux de SELENOT sont abaissés avec un shARN dans les cellules AtT20, les sous-unités de OST sont déstabilisées entraînant un stress du RE, une activation de l'UPR, une accumulation de protéines mal conformées, et un défaut de glycosylation de la POMC (proopiomélanocortine), le précurseur de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), dont la production et la sécrétion en réponse au CRF (corticotropin-releasing factor) sont inhibées. La SELENOT a donc un rôle essentiel dans les cellules endocrines pour maintenir les niveaux du complexe OST et assurer le contrôle qualité des protéines, en plus de maintenir la glycosylation des glycohormones.



Hamieh A., Cartier D., Abid H., Calas A., Burel C., Bucharles C., Jehan C., Grumolato L., Landry M., Lerouge P., Anouar Y., Lihrmann I. Selenoprotein T is a novel OST subunit that regulates UPR signaling and hormone secretion. **EMBO Rep** 18: 1935-46, 2017.

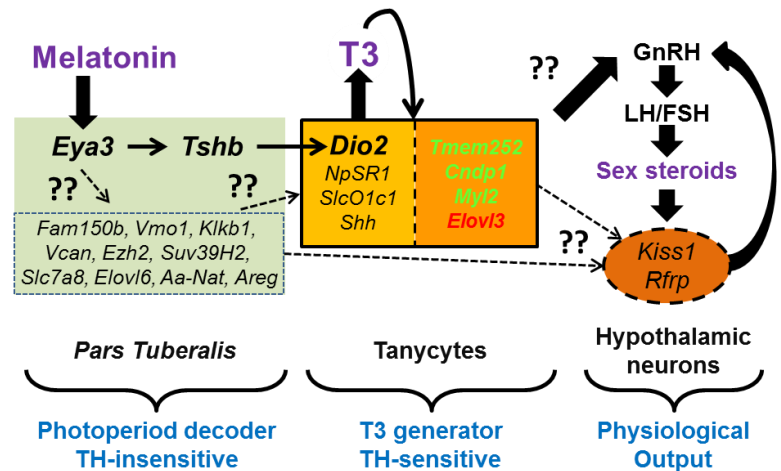
Infernal cadences and zero stress: a challenge for endocrine cells!

Endocrine cells have to make use of specific mechanisms in the endoplasmic reticulum (ER) to efficiently increase hormone production rates in response to diverse environmental stimuli, knowing that the yield is low, 30 % of the synthesized proteins being misfolded and directed to the proteasome for elimination. An adaptive process known as the Unfolded Protein Response (UPR) operates to increase this yield, which consists in increasing the chaperone levels, strengthening the quality control of proteins, and increasing the ER capacity to eliminate misfolded proteins via ERAD (ER-associated degradation). Our recent data on selenoprotein T (SELENOT), which is stimulated by the neuropeptide PACAP in neuroendocrine cells, led us to examine the possibility that it may have an essential role in the control of protein homeostasis in the ER. Indeed, SELENOT is anchored at the ER membrane, and, strikingly, its expression is limited mainly to endocrine tissues in the adult. A screen in yeast for membrane protein interactions, and *in vitro* studies, identified KCP2 as a partner of SELENOT. KCP2 is a subunit of the oligosaccharyltransferase complex (OST) that catalyzes co-translational protein N-glycosylation. The addition of a high-mannose glycan allows newly synthesized glycoproteins to enter the calnexin/calreticulin cycle in order to undergo a quality control. It also impacts, after further complexification in the Golgi, the function of many proteins. Importantly, the protein levels of several OST subunits were significantly reduced in SELENOT-depleted cells which exhibited ER stress, UPR activation and accumulation of misfolded proteins, along with a defect in POMC (proopiomelanocortin) glycosylation and an inhibition of ACTH (adrenocorticotrophic hormone) production and secretion in response to CRF (corticotropin-releasing factor). Thus, SELENOT has an essential function in endocrine cells to maintain OST levels and ensure the quality control of proteins, in addition to controlling the glycosylation of glycohormones.

To breed or not to breed? Saison et hormones thyroïdiennes orchestrent l'expression des gènes dans l'hypothalamus de la brebis

La saisonnalité de la reproduction des petits ruminants est une contrainte en élevage car elle restreint la disponibilité de certains produits à une période de l'année. L'emploi de traitements hormonaux (e.g. progestagènes et PMSG) permet d'obtenir une reproduction à la carte mais pose d'importants problèmes sociétaux et sanitaires. Le défi majeur est de développer des méthodes alternatives de contrôle. Une connaissance approfondie des acteurs moléculaires, cellulaires et des réseaux neuroendocrines impliqués dans l'intégration du signal photopériodique permettrait d'identifier de nouvelles cibles d'intérêt.

Dans cette étude, nous avons identifié le transcriptome de l'hypothalamus médio-basal (HMB) de la brebis en saison de repos sexuel, de reproduction et lors de la transition physiologique vers cette dernière. Les données de RNAseq révèlent que >3000 gènes, soit environ 8% du génome, présentent des variations saisonnières d'expression. Une analyse par "gene ontology" indique que de nombreuses voies de signalisations sont sous contrôle saisonnier. Les facteurs de plasticité et de prolifération cellulaire sont également très représentés ainsi que des acteurs du métabolisme - en particulier lipidique - et de la respiration mitochondriale. La reproduction et le métabolisme étant étroitement co-régulés, certains des gènes identifiés pourraient représenter des carrefours intégratifs. Dans une 2^{nde} expérience, le RNAseq a permis d'identifier le cœur moléculaire de la réponse photopériodique elle-même : ~140 gènes sont directement induits ou réprimés par une photopériode longue. L'hormone thyroïdienne T3 est un médiateur hormonal clé du message « jours longs » dans le HMB. En utilisant un modèle de brebis thyroïdectomisée nous avons pu établir que l'impact majeur de l'hormone T3 n'implique qu'un nombre très restreint de gènes (<50) dont 15 à peine sont également induits par la photopériode longue. Ces gènes pourraient être les relais de l'hormone T3 pour la terminaison de la saison de reproduction au printemps. Finalement, nous avons établi la cartographie expressionnelle de >20 gènes candidats dans le HMB. Ces travaux établissent un modèle détaillé de l'entraînement photopériodique de la reproduction saisonnée et donnent une base cellulaire et moléculaire au rôle pivot des hormones thyroïdiennes.



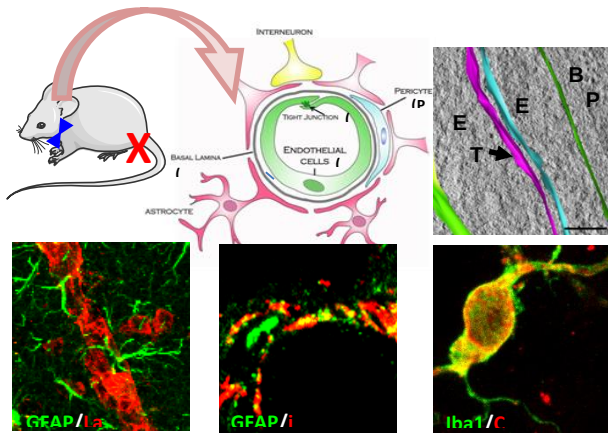
La reproduction et le métabolisme étant étroitement co-régulés, certains des gènes identifiés pourraient représenter des carrefours intégratifs. Dans une 2^{nde} expérience, le RNAseq a permis d'identifier le cœur moléculaire de la réponse photopériodique elle-même : ~140 gènes sont directement induits ou réprimés par une photopériode longue. L'hormone thyroïdienne T3 est un médiateur hormonal clé du message « jours longs » dans le HMB. En utilisant un modèle de brebis thyroïdectomisée nous avons pu établir que l'impact majeur de l'hormone T3 n'implique qu'un nombre très restreint de gènes (<50) dont 15 à peine sont également induits par la photopériode longue. Ces gènes pourraient être les relais de l'hormone T3 pour la terminaison de la saison de reproduction au printemps. Finalement, nous avons établi la cartographie expressionnelle de >20 gènes candidats dans le HMB. Ces travaux établissent un modèle détaillé de l'entraînement photopériodique de la reproduction saisonnée et donnent une base cellulaire et moléculaire au rôle pivot des hormones thyroïdiennes.

Lomet D, Cognié J, Chesneau D, Dubois E, Hazlerigg D & Dardente H. *The impact of thyroid hormone in seasonal breeding has a restricted transcriptional signature. Cellular & Molecular Life Sciences* 2017 Oct 3. doi: 10.1007/s00018-017-2667-x. [Epub ahead of print]

Photoperiod and thyroid hormone orchestrate seasonal breeding in sheep

Thyrotropin secretion by the pars tuberalis (PT) is a major photoperiod-dependent upstream regulator of *Dio2/Dio3* gene expression in tanycytes. Long days enhance thyrotropin production, which increases *Dio2* expression and suppresses *Dio3* expression, thereby heightening TH signaling in the MBH. RNAseq was used to characterize how photoperiod and TH control the ovine reproductive status through the MBH. Almost 3000 genes showed altered hypothalamic expression between the breeding- and non-breeding seasons. In contrast, acute switching from a short to a long photoperiod (LP) affected the expression of a much smaller core of ~130 genes, including a canonical group linked to photoperiodic synchronization. Reproductive switch-off at the end of the winter breeding season was completely blocked by thyroidectomy (THX), despite a very modest effect on the hypothalamic transcriptome. Only 49 genes displayed altered expression between intact and THX ewes, including less than 10% of the LP-induced gene set. Neuroanatomical mapping showed that many LP-induced genes were expressed in the PT, independently of the TH status. In contrast, TH-sensitive seasonal genes were principally expressed in the ependymal zone. These data highlight the distinctions between seasonal remodeling effects, which appear to be largely independent of TH, and TH-dependent localised effects which are permissive for transition to the non-breeding state.

Les capillaires cérébraux sous contrôle des gonades



S'il est bien connu que les comportements de reproduction sont sous influence des hormones stéroïdes sexuelles, il est de plus en plus évident que ces hormones ont également des actions importantes à l'âge adulte sur les vaisseaux cérébraux, tissus cibles de ces hormones. Il existe une différence de sensibilité vasculaire, genre-dépendante, notamment au niveau de l'encéphale, en relation avec l'évolution de la concentration plasmatique des œstrogènes et de la testostérone au cours de la vie. Ces hormones peuvent modifier, via leurs récepteurs spécifiques, le tonus vasculaire, la fonction endothéliale,

le stress oxydatif et la réponse inflammatoire. La prévalence du risque de maladies cerebrovasculaires est prédominante chez l'homme, tandis que plusieurs études montrent que les femmes sont relativement protégées. La testostérone peut agir soit directement via les récepteurs des androgènes, soit indirectement par activation des récepteurs des estrogènes, rendant l'interprétation difficile. La communication entre les systèmes circulatoire et immunitaire, et le parenchyme cérébral est hautement régulée par une entité conceptuelle complexe jouant un rôle de filtre sélectif, la barrière hémato-encéphalique (BHE). Notre étude montre pour la première fois un rôle activationnel réversible de la testostérone sur la physiologie de la BHE et la neuroinflammation chez la souris mâle adulte. Les résultats mettent en évidence qu'une déplétion chronique en testostérone circulante induit une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique avec altération des jonctions d'occlusion endothéliales, qui s'accompagne d'une activation des cellules gliales, astrocytes et microglie, d'une augmentation de l'expression de molécules impliquées dans la réaction inflammatoire et d'une dégénérescence cellulaire. Ces données démontrant que la testostérone a un impact transitoire sur la physiologie cerebrovasculaire chez les souris mâles adultes devraient permettre de mieux comprendre les maladies neurologiques et métaboliques liées à l'hypogonadisme chez les hommes de tous âges et généralement associées à un défaut de la BHE et à une neuroinflammation.

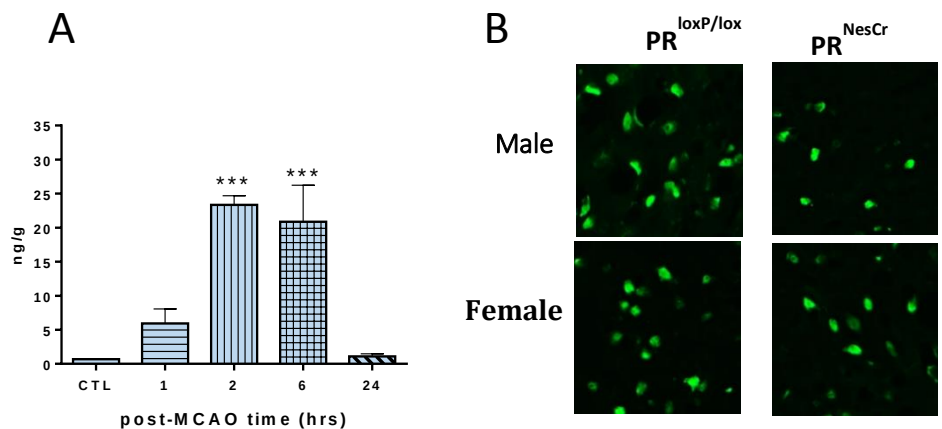
Atallah A, Mhaouty-Kodja S & Grange-Messent V. *Chronic depletion of gonadal testosterone leads to blood-brain barrier dysfunction and inflammation in male mice. J. Cereb Blood Flow Metab* 37(9):3161-3175, 2017

The cerebral capillaries under gonad control

While it is well known that reproductive behaviors are under the influence of sex steroid hormones, it is increasingly evident that these hormones also have important actions in adulthood on the brain vessels, which are target tissues of these hormones. There is a difference in vascular sensitivity, gender-dependent, especially in the brain, in relation to the evolution of the plasma concentration of estrogen and testosterone over the course of life. These hormones can modify, via their specific receptors, vascular tone, endothelial function, oxidative stress and inflammatory responses. The prevalence of the risk of cerebrovascular disease is predominant in men, while several studies show that women are relatively protected. Testosterone can act either directly via androgen receptors, or indirectly through estrogen receptor activation, making interpretation difficult. The communication between the circulatory and immune systems and the cerebral parenchyma is highly regulated by a complex conceptual entity acting as a selective filter, the blood-brain barrier (BBB). Our study shows for the first time a reversible activation role of testosterone on the physiology of the BBB and neuroinflammation in adult male mice. The results demonstrate that chronic circulating testosterone depletion induces an increase in the permissiveness of the blood-brain barrier with alteration of endothelial occlusion junctions, which is accompanied by activation of glial cells, astrocytes and microglia, and by an increase in the expression of molecules involved in the inflammatory reaction and cellular degeneration. These data demonstrating that testosterone has a transient impact on cerebrovascular physiology in adult male mice should provide a better understanding of hypogonadal neurological and metabolic diseases in men of all ages and generally associated with a defect in the BBB and to a neuroinflammation.

La progestérone endogène est cérébro-protectrice après un AVC

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC) déclenchent une cascade de changements qui conduisent à la mort cellulaire mais aussi des processus endogènes de protection en réponse à l'ischémie ; les stéroïdes peuvent en faire partie. Le but de ce travail était d'étudier les effets de l'ischémie sur les niveaux endogènes des stéroïdes et le rôle des récepteurs de la progestérone (PR) à la phase aiguë après ischémie par occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO) chez les souris jeunes adultes et âgées des deux sexes. Nous avons montré qu'en situation normale, les niveaux cérébraux de la progestérone et de la 5 α -dihydroprogestérone (5 α -DHP), qui est un agoniste naturel de PR, sont plus élevés chez les souris mâles que chez les souris femelles. Après MCAO, les niveaux de la progestérone et de la 5 α -DHP cérébrales augmentent chez les jeunes mâles mais pas chez les jeunes femelles. De plus, les souris PR^{NesCre} (dans lesquelles l'expression de PR a été sélectivement invalidée dans les cellules neurales), mâles et femelles jeunes adultes et âgées, ont des infarctus plus grands et des déficits sensori-moteurs plus importants ainsi qu'une diminution de la densité des neurones et de la microglie activée comparativement aux souris témoins PR^{loxP/loxP} (qui expriment PR). A notre surprise, l'invalidation de l'expression de PR a plus d'effets délétères chez les jeunes mâles que chez les jeunes femelles. Nos résultats montrent l'importance des pregnanes endogènes et du PR neural pour la protection cérébrale à la phase aiguë précoce après une ischémie. Nos données suggèrent fortement que les ligands de PR ou des agents ciblant leur signalisation en aval pourraient être développés pour la neuro-protection après un AVC. Cependant, leur utilisation devrait être optimisée aussi bien chez les hommes que chez les femmes.



A) In male mice, there is an early increase of cerebral progesterone levels after MCAO.

B) The density of neurons (NeuN + cells) in the injured cerebral cortex is higher in PR^{loxP/loxP} than in PR^{NesCre} mice.

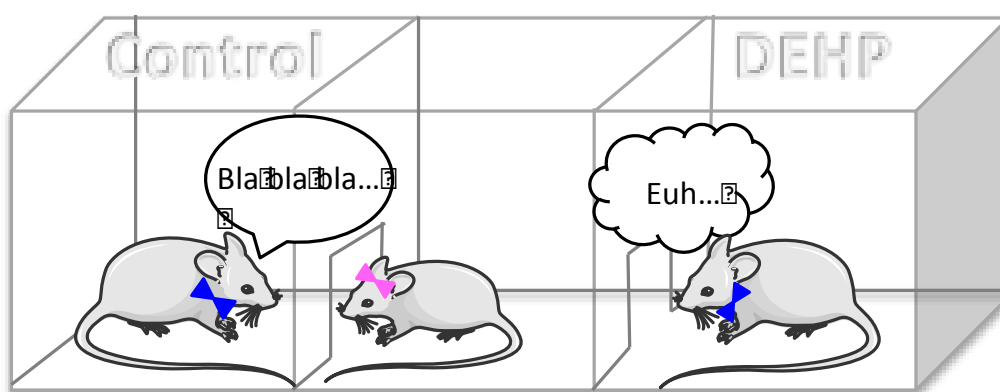
Zhu X, Fréchou M, Liere P, Zhang S, Pianos A, Fernandez N, Denier C, Mattern C, Schumacher M, Guennoun R. A Role of Endogenous Progesterone in Stroke Cerebroprotection Revealed by the Neural-Specific Deletion of Its Intracellular Receptors. *J Neurosci*, 2017 Nov 8;37(45):10998-11020.

Endogenous progesterone is cerebroprotective after stroke

Ischemic stroke initiates a cascade of changes that lead to cell death and also coordinates endogenous processes that counteract the nocuous consequences of ischemia; steroids may be a part of these processes. The aim of our work was to study the effects of ischemia after middle cerebral artery occlusion (MCAO) on the endogenous levels of steroids and the role of neural progesterone receptors (PR) at the acute phase after stroke in young and aging mice of both sexes. We showed that under physiological conditions, comparatively to female brain, the male mouse brain, contains higher levels of progesterone and 5 α -dihydroprogesterone (5 α -DHP), which is a natural PR agonist ligand. After MCAO, brain levels of progesterone and 5 α -DHP are rapidly upregulated in males but not in females. Moreover, young and aging male and female PR^{NesCre} mice (selectively lacking the expression of PR in neural cells) exhibited increased infarcts, severe sensorimotor deficits, and decreased densities of neurons and microglia comparatively to age-matched control mice PR^{loxP/loxP}. Surprisingly, the invalidation of PR expression has more deleterious effects in young males than in young females. Our findings uncover the importance of endogenous pregnanes and neural PR for the cerebroprotection at the early acute phase after stroke. These data strongly suggest that ligands of PR or agents targeting their downstream signaling could be developed for neuroprotection after stroke. However, their use should be optimized for both men and women.

Quand les phtalates perturbent le jeu de séduction chez la souris

Utilisés, entre autres, comme plastifiants dans les produits du quotidien, les phtalates sont classés comme perturbateurs endocriniens pour leurs effets délétères sur la reproduction et notamment sur le développement de l'appareil reproducteur masculin chez les rongeurs comme chez l'homme. Jusqu'à présent, les effets potentiels de l'exposition à l'âge adulte aux phtalates sur le contrôle central des comportements de reproduction, en particulier à des doses proches de l'exposition environnementale n'ont pas été abordés. Notre étude a montré, pour la première fois, que l'un d'eux, le di(2-éthylhexyle) phtalate (DEHP), peut aussi avoir des conséquences à l'âge adulte à de faibles doses (doses trouvées dans l'environnement et dose journalière tolérable définie sur la base des analyses toxicologiques). Les souris mâles adultes exposées chroniquement par voie orale au DEHP font moins la cour aux femelles. En effet, ces animaux émettent moins de vocalisations ultrasonores à destination des femelles sexuellement réceptives, et sont donc jugés moins attractifs par ces dernières ; ce qui retarde l'initiation de l'accouplement. L'analyse des cibles du DEHP montre chez les mâles exposés une quantité plus faible des récepteurs des androgènes dans le noyau préoptique de l'hypothalamus, région clé dans la motivation à vocaliser et à s'accoupler, sans changement des niveaux de testostérone ou de l'intégrité de l'axe gonadotrope. Or, chez nombre d'espèces de vertébrés, les comportements de cour dont le chant nuptial sont régulés par la testostérone notamment via ce récepteur. Chez l'homme, cette voie de signalisation contrôle aussi certains aspects de la sexualité (libido, érection). Les phtalates pourraient donc être préjudiciables au-delà du développement embryonnaire et pubertaire.



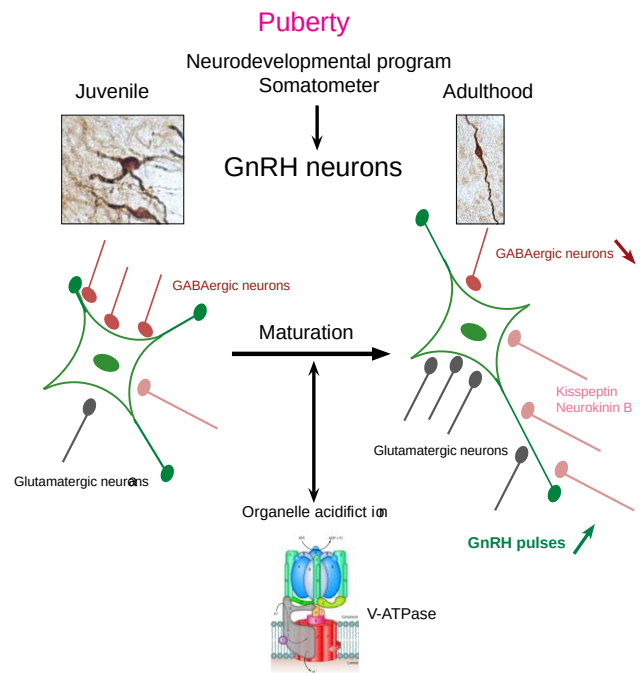
Dombret C, Capela D, Poissenot K, Parmentier C, Bergsten E, Pionneau C, Chardonnet S, Grange-Messent V, Keller K, Franceschini I, Mhaouty-Kodja S. Neural mechanisms underlying disruption of male courtship behavior by adult exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate in mice. **Environmental Health Perspectives** 125:097001, 2017.

When environmental exposure to phthalates alters courtship in mice

Used as plasticizers in everyday life products, phthalates are classified as endocrine disruptors due to their harmful effects on reproduction such as the development of the male reproductive system, both in rodents and humans. In this study, we showed for the first time that a particular phthalate, DEHP, may also affect adult males at low doses either close to the environmental exposure or equivalent to the tolerable daily intake dose. Adult males exhibit reduced courtship behavior after chronic exposure to DEHP through ingestion. These males emit fewer ultrasonic vocalizations towards sexually receptive females, making them less attractive and therefore exhibiting delayed initiation of mating. Analysis of DEHP targets showed lower expression of the androgen receptor in the hypothalamic preoptic area of exposed males, though testosterone levels and integrity of the gonadotropic axis were unaffected. In many vertebrate species, courtship behavior—such as singing—is regulated by testosterone. In men, this signaling pathway also controls aspects of sexuality: libido and erection. Phthalates may thus pose a threat beyond the developmental and pubertal periods.

La rabconnectin-3 α , une protéine participant à la maturation post-natale des neurones GnRH

La puberté est la conséquence de la maturation post-natale d'un réseau de neurones hypothalamiques dont le but principal est le contrôle de la sécrétion pulsatile de la GnRH notamment par la Kisspeptin. Associée à cette maturation, la conformation des neurones GnRH évolue entre la naissance et la puberté d'une forme complexe à une morphologie uni ou bipolaire. Les déterminants de cette maturation sont inconnus. Ils associent une horloge interne hypothalamique, similaire à celles qui contrôlent d'autres fonctions cérébrales et le « somatometer » qui informe l'hypothalamus du développement somatique. Nous avons récemment démontré le lien entre l'happloinsuffisance de *DMXL2* et un nouveau syndrome (PEPNS) qui comprend notamment un déficit gonadotrope d'origine hypothalamique, un retard mental, une ataxie proprioceptive avec neuropathie périphérique et une anomalie du contrôle de l'homéostasie glucidique. Dans ce papier, nous montrons que le déficit gonadotrope chez les souris males hétérozygotes pour un allèle nul de *Dmxl2* dans le cerveau est associé à un défaut du changement conformationnel postnatal des neurones GnRH et à une résistance aux kisspeptins. Ce défaut de maturation n'est pas dû à une anomalie intrinsèque des neurones GnRH mais à l'action de neurones afférents. Chez les souris femelles, la baisse de l'expression neuronale de *Dmxl2* entraîne un défaut du timing du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur les neurones GnRH. *DMXL2* code pour une protéine qui participe au contrôle de l'activité de l'ATPase vésiculaire ce qui soulève l'intéressante hypothèse du lien entre maturation neuronale et le contrôle du pH intra-vésiculaire. Ce nouveau modèle de déficit gonadotrope devrait aider à mieux comprendre les déterminants de la maturation neuronale postnatale.



Dans ce papier, nous montrons que le déficit gonadotrope chez les souris males hétérozygotes pour un allèle nul de *Dmxl2* dans le cerveau est associé à un défaut du changement conformationnel postnatal des neurones GnRH et à une résistance aux kisspeptins. Ce défaut de maturation n'est pas dû à une anomalie intrinsèque des neurones GnRH mais à l'action de neurones afférents. Chez les souris femelles, la baisse de l'expression neuronale de *Dmxl2* entraîne un défaut du timing du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur les neurones GnRH. *DMXL2* code pour une protéine qui participe au contrôle de l'activité de l'ATPase vésiculaire ce qui soulève l'intéressante hypothèse du lien entre maturation neuronale et le contrôle du pH intra-vésiculaire. Ce nouveau modèle de déficit gonadotrope devrait aider à mieux comprendre les déterminants de la maturation neuronale postnatale.

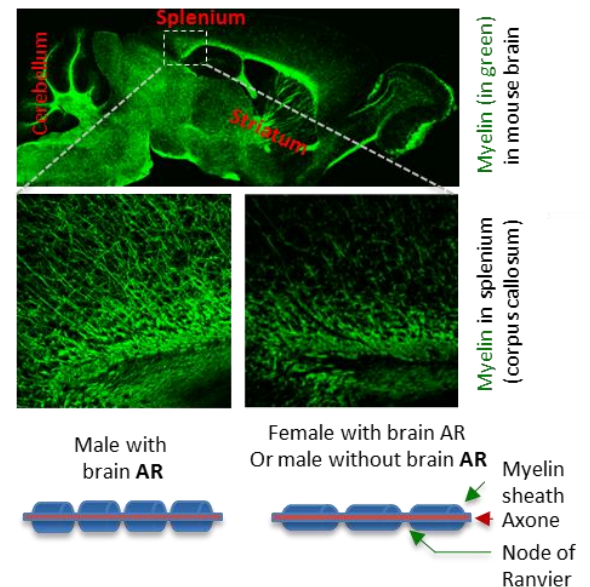
Tata BK, Harbulot C, Csaba Z, Peineau S, Jacquier S, de Roux N. Rabconnectin-3 α is required for the morphological maturation of GnRH neurons and kisspeptin responsiveness. *Sci Rep.* 2017 Feb 17;7:42463

Rabconnectin-3 α is required for the post-natal maturation of GnRH neurons and responsiveness to Kisspeptin

The mechanisms underlying the maturation of GnRH neurons leading to the increase of GnRH pulses and therefore puberty remain unknown. After birth and during the juvenile period, the hypothalamus receives inputs from the periphery to inform about the somatic development but is also governed by an intrinsic clock according to a specific neurodevelopmental program. A change in the conformation of GnRH neurons has been observed as well as an increase of kisspeptin signaling associated to a reactivation of the GnRH pulse generator after a long period of quiescence. We have recently reported the link between *DMXL2* haploinsufficiency and a new syndrome which comprises an absence of puberty due to a GnRH deficiency, a proprioceptive ataxia associated to a peripheral polyneuropathy and a trouble of the glucose homeostasis. In this report, we now show that the GnRH deficiency observed in heterozygote male mice for one *Dmxl2* null allele in the brain, is associated to a defect of the postnatal changes of GnRH neuron morphology as well as to a kisspeptin resistance. This defect is not related to an intrinsic function of *Dmxl2* in GnRH neurons but to afferent neurons or glial cells. In females, low *Dmxl2* expression in the brain leads to an abnormal control of GnRH neurons activity by the positive feedback of estradiol. *DMXL2* encodes a protein involved in the functional control of the vesicular ATPase (V-ATPase). These results highlight the link between the neuronal maturation and the control of the vesicular pH. This new model of GnRH deficiency should help to better understand the mechanism of the neuronal maturation.

Pourrions-nous sexer un animal en analysant sa myéline ?

Hormis leur implication dans les fonctions de reproduction, développement et maintien des caractères mâles, les androgènes (principalement la testostérone) sont des hormones stéroïdes capables d'influencer plusieurs structures et fonctions du système nerveux. Pendant une courte période du développement neuronal, la testostérone pénètre dans le cerveau et est responsable de son organisation et de sa masculinisation. Une des cibles de la testostérone est la substance blanche, constituée essentiellement d'axones et de myéline. Cette dernière sert à isoler et à protéger les axones et permet ainsi la conduction rapide des impulsions électriques. Notre étude montre que la différence sexuelle dans la myéline résulte des actions durables des androgènes chez les souris mâles durant leurs 10 premiers jours postnataux. A ce stade de développement, nous avons noté que les taux d'androgènes étaient plus élevés chez les mâles que chez les femelles. Aussi, il est important de noter que les effets masculinisants postnataux des androgènes impliquent leurs récepteurs d'androgènes cérébraux, comme le montre l'utilisation d'outils pharmacologiques (inhibiteurs des récepteurs des androgènes) et génétiques (utilisation des souris transgéniques conditionnelles). De même, la présence ou l'absence de ces récepteurs ainsi que le facteur sexe influencent les distances internodales et l'épaisseur de la gaine de myéline. Ces résultats sont importants pour comprendre les différences liées au sexe dans la susceptibilité et la progression des maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques (3 sur 4 personnes atteintes sont des femmes). Ils révèlent aussi un rôle inconnu jusqu'à maintenant de la signalisation des récepteurs androgènes dans la différenciation sexuelle du cerveau.



Abi Ghanem C, Degerny C, Hussain R, Liere P, Pianos A, Tourpin S, Habert R, Macklin WB, Schumacher M, Ghoumari AM. Long-lasting masculinizing effects of postnatal androgens on myelin governed by the brain androgen receptor. *PLoS Genet.* 2017 Nov 6;13(11): PMID: 29107990

Could we sex an animal by analyzing its myelin?

The steroid hormones androgens (mainly testosterone) are not only involved in the reproductive functions, development and maintenance of male characters, but also capable of influencing several structures and functions of the central nervous system (CNS). During a short period of neuronal development, testosterone enters the brain and is responsible for its organization and masculinization. One of the targets of testosterone is the white matter, consisting essentially of axons and myelin, which serves to isolate and protect axons and thus allows the rapid conduction of electrical impulses.

Our study shows that the sex difference in myelin result from the lasting actions of androgens in male mice during their first 10 postnatal days. At this stage of development, we noted that androgen levels were higher in males than in females. Also, it is important to note that the postnatal masculinizing effects of androgens involve their brain androgen receptors, as shown by the use of pharmacological tools (androgen receptor inhibitors) and genetic (use of conditional transgenic mice). The presence or absence of these receptors as well as the sex factor influences the internodal distances and the thickness of the myelin sheath. These findings are important for understanding sex-related differences in the susceptibility and progression of demyelinating diseases such as multiple sclerosis (among people affected, 3 out of 4 are women). They also reveal an unknown role until now of androgen receptor signaling in the sexual differentiation of the brain.