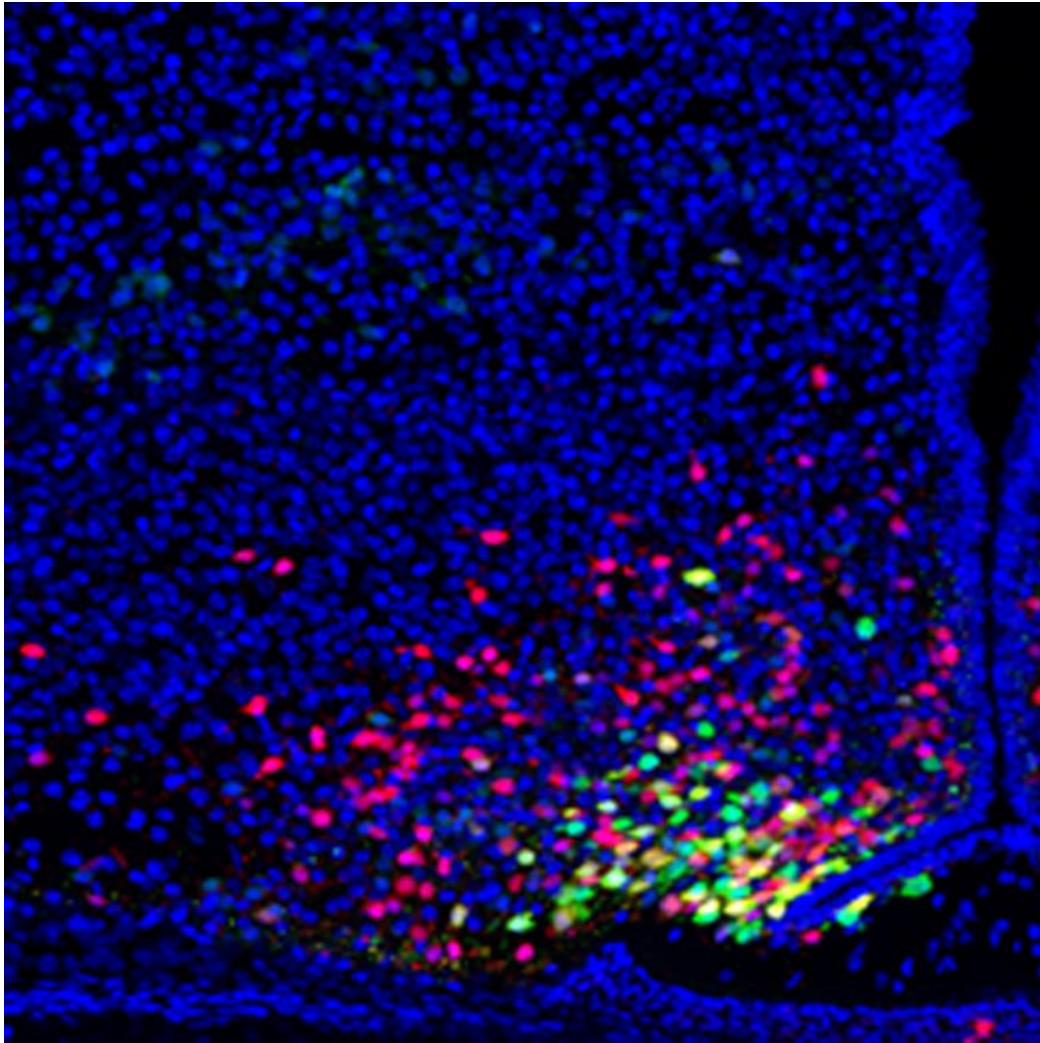


SNE Currents 2018



Neurones à neuropeptide Y (fluorescence verte) dérivés de cellules progénitrices pro-opiomélanocortine (POMC ; fluorescence rouge). Neuropeptide Y neurons (green fluorescence) derived from proopiomelanocortin (POMC) neurons (red fluorescence)

Croizier S, Park S, Maillard J, Bouret SG. Central Dicer-miR-103/107 controls developmental switch of POMC progenitors into NPY neurons and impacts glucose homeostasis. eLife. 2018 Oct 12; 7. pii: e40429.

**A summary of breakthroughs
in French Neuroendocrinology in 2018**

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



Scientific Committee of 2019 French Society of Neuroendocrinology

Nicolas de Roux (Paris) President

Laurence Dufourny (Tours) Secretary

Alexandre Benani (Dijon) Treasurer

Youssef Anouar (Rouen) President elect

Ariane Sharif (Lille) Treasurer elect

Etienne Challet (Strasbourg)

Nicolas Chartrel (Rouen)

Paolo Giacobini (Lille)

Andrea Messina (Lausanne)

Sara Morley-Fletcher (Lille)

Arnaud Nicot (Nantes)

Hélène Hardin-Pouzet (Paris)

Annabelle Réaux-Le Goazigo (Paris)

Nathalie Guérineau (Montpellier)

Laurent Givalois (Montpellier)

Xavier Fioramonti (Bordeaux)

Didier Vieau (Lille)

Hervé Tostivint (Paris)

Sophie Croizier (Lausanne) Young scientist

Nour Mimouni (Lille) Young scientist

Le trouble le plus fréquent de la fertilité féminine est lié à un dysfonctionnement cérébral

Une femme sur dix en âge de procréer souffre du syndrome des ovaires polykystiques ou « SOPK » qui se traduit par une forte surproduction par les ovaires d'androgènes, perturbant les mécanismes de croissance des follicules ovariens, à l'origine d'une infertilité. Les options thérapeutiques utilisées à ce jour visent à réduire les symptômes mais aucun traitement préventif ou curatif n'existe. Nous avons mis à mal l'hypothèse selon laquelle le SOPK n'altérerait que les ovaires, mais il modifierait également l'activité de neurones cérébraux situés dans l'hypothalamus, responsables du contrôle de la reproduction en libérant une hormone appelée GnRH. En cause, une hormone produite par les ovaires et impliquée dans leur fonctionnement: l'hormone anti-müllérienne (AMH). Chez les patientes souffrant d'un SOPK, l'AMH présente une concentration sanguine deux à trois fois plus élevée. Nous avons basé nos travaux sur une constatation chez les femmes SOPK enceintes : la présence d'une surproduction d'AMH pendant la grossesse. Ensuite, nous avons montré que des souris traitées à l'AMH pendant la gestation donnent naissance à des femelles qui développent les symptômes caractéristiques du SOPK à l'âge adulte. Notre équipe a également observé que l'exposition *in utero* à des taux élevés d'AMH provoquerait une véritable réaction en chaîne chez la descendance: les neurones hypothalamiques se mettraient à sécréter davantage de GnRH, ce qui accroîtrait alors la production de LH par l'hypophyse et provoquerait au final la hausse caractéristique d'androgènes dans les ovaires, à l'origine des troubles de l'ovulation observés dans la maladie. Forts de ces observations, nous avons appliqué sur les souris mimant le SOPK un traitement spécifique « normalisant » l'action accrue de la GnRH sur la production de LH et restauré ainsi leur fertilité. Ces observations sur modèle murin offrent des perspectives thérapeutiques inédites qui restent à confirmer à l'échelle humaine.

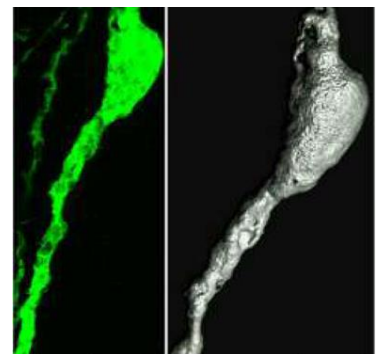


Figure : Neurones à GnRH (immunomarquage en vert, reconstruction tridimensionnelle en gris) qui contrôlent la sécrétion hypophysaire de LH et FSH, hormone clé de la reproduction.

Tata B*, Mimouni NEH*, Barbotin AL, Malone SA, Loyens A, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S, Sundström-Poromaa I, Piltonen TT, Dal Bello F, Medana C, Prevot V, Clasadonte J and Giacobini P. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. **Nature Medicine.** 2018, 24(6):834-846.

Leading cause of female infertility linked to brain's alteration

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common fertility disorder, affecting up to 10% of reproductive-age women worldwide. The syndrome is characterized by elevated levels of circulating androgens, which affects the ovarian follicular growth, leading to infertility. The cause of PCOS is unknown. There is no cure and its management remains suboptimal because it relies on the *ad hoc* empirical management of symptoms only. We recently showed that PCOS does not only alter the ovaries but it also modifies the activity of hypothalamic neurons, producing a hormone known as GnRH, which is responsible for the control of reproduction. The responsible would be an ovarian hormone, regulating the function of the ovaries: the anti-müllerian hormone (AMH). In women with PCOS, circulating AMH levels are known to be two-three times higher than in healthy women. We based this study on a new unexpected finding: AMH levels are abnormally high in women with PCOS, even during pregnancy. Then, we have shown in mice that excess prenatal AMH exposure leads to a PCOS-like phenotype in the female progeny, by inducing permanent hypothalamic and GnRH neuronal circuit changes in the brain, that are associated with impaired fertility. Finally, we were able to reverse this effect in mice using a drug that "normalizes" the GnRH signalling pathway. After treatment with this drug, the mice stopped showing symptoms of polycystic ovary syndrome. Even though, these data need to be validated in humans, they offer a new therapeutic hope to treat PCOS.

La kisspeptine et son rôle central dans le comportement sexuel femelle

Chez la femelle, le comportement sexuel est synchronisé avec l'ovulation afin d'optimiser les chances de reproduction. A ce jour, le circuit neuronal contrôlant cette synchronisation est très peu défini. Nous avons récemment démontré que les neurones à kisspeptine dans le noyau antéroventral périventriculaire (AVPV) sont activés exclusivement par des odeurs provenant d'un mâle soulevant la possibilité que les neurones à kisspeptine ont des fonctions de reproduction supplémentaires. Utilisant des modèles de souris permettant de moduler l'expression de la kisspeptine, nous avons observé que l'inhibition globale de la kisspeptine (via un modèle de souris mutant *Kiss^{-/-}*) ou une ablation des neurones à kisspeptine (par une approche virale) de façon spécifique à l'AVPV induisent une diminution drastique de l'expression du comportement sexuel femelle. A l'inverse une stimulation spécifique des neurones à kisspeptine de l'AVPV par des méthodes optogénétiques provoque une augmentation de l'expression du comportement sexuel femelle. Par ailleurs, l'ablation des neurones exprimant le GPR54 ou la perte de sécrétion de GnRH dans différents modèles de souris transgéniques induisent une perte de la préférence sexuelle, mais pas du comportement de lordose. Nos données supportent ainsi l'idée d'un contrôle de la préférence sexuelle mais pas de la lordose par la voie kisspeptine/GPR54/GnRH classique activée par les odeurs. En utilisant un traçage génétique, nous avons alors mis en évidence que les neurones exprimant la forme neuronale de l'oxyde nitrique synthase (nNOS), responsable de la conversion de L-arginine en L-citrulline menant à la production du neurotransmetteur gazeux, l'oxyde nitrique, dans la partie ventrolatérale du noyau ventromédian hypothalamique, pourraient constituer un relais en aval du circuit neuronal sous-tendu par la kisspeptine. De manière concordante, les souris mutées pour le gène nNOS (*nNOS^{-/-}*) montrent peu de comportement sexuel. En conclusion, nos résultats démontrent que la population kisspeptine de l'AVPV joue un rôle central dans un réseau neuronal qui synchronise le comportement sexuel avec l'ovulation.

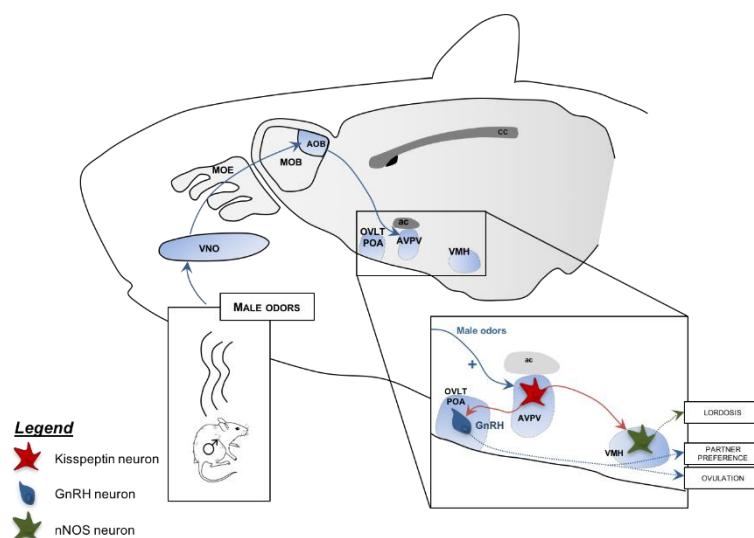


Figure : Schéma hypothétique représentatif du circuit neuronal contrôlant le comportement de lordose chez la souris femelle

Hellier V, Brock O, Candlish M, Desroziers E, Aoki M, Mayer C, Piet R, Herbison A, Colledge WH, Prévot V, Boehm U, Bakker J. Female sexual behavior in mice is controlled by kisspeptin neurons. *Nature Communications* 2018 Jan 26;9(1):400. doi: 10.1038/s41467-017-02797-2.

Kisspeptin and its central role in female sexual behavior

In females, sexual behavior is synchronized with ovulation to ensure reproductive success. At present, the neural circuits driving this synchronization in the brain have, however, remained elusive. We have previously shown that kisspeptin neurons in the anteroventral periventricular area (AVPV) are specifically activated by male odors, raising the possibility that kisspeptin neurons serve additional reproductive functions. To dissect the functional role of AVPV kisspeptin neurons in reproduction, we applied a combination of complementary genetic strategies. We demonstrate that the AVPV kisspeptin neuronal population is necessary for the expression of both male-directed mate preference and lordosis behavior using specific viral-based cell ablation techniques and optogenetic stimulation. We then analyzed the neural circuitry downstream of AVPV kisspeptin neurons and found that mutant mice lacking GnRH secretion in adulthood also failed to show any male-directed preferences, but displayed normal levels of lordosis behavior. These data suggest that kisspeptin neurons act through GnRH neurons to trigger olfactory-driven mate preferences in female mice. To dissect the downstream neural circuitry-mediating lordosis in female mice, we then employed a combination of genetic transsynaptic tracing and viral tract tracing from AVPV kisspeptin neurons. We found that a subset of neurons in the ventrolateral part of the ventromedial hypothalamus (VMHvl) that express nitric oxide synthase (nNOS), are communicating with kisspeptin neurons. Consistent with the idea that nitric oxide (NO) is a key neurotransmitter downstream of kisspeptin neurons, female mice deficient in nNOS showed a strong decrease in lordosis behavior. Taken together, our data establish kisspeptin neurons as a central regulatory hub orchestrating sexual behavior in the female mouse brain.

Les immunoglobulines G influencent la sécrétion du cortisol par la modulation de l'hormone corticotrope chez les personnes agressives et non-agressives

L'agressivité peut impliquer une réponse de l'organisme au stress mais les mécanismes neurobiologiques subjacents restent encore mal compris, ex. la nature des facteurs biologiques contribuant à la violence chez l'Homme. Ce travail a montré pour la première fois que la sécrétion de cortisol par les cellules surrénaliennes humaines en réponse à l'hormone hypophysaire corticotrope (ACTH) peut être régulée par les IgG qui forment des complexes immuns avec l'ACTH. Ces résultats contribuent à la compréhension de la variabilité individuelle de la réponse au stress qui est conditionnée par la capacité des IgG de chaque sujet à lier ACTH. Notamment, pour 50% des sujets agressifs et 37.5% des individus contrôles, les IgG ont bloqué la réponse *in vitro* du cortisol à l'ACTH, suggérant qu'un déficit d'activation de l'axe du stress ne serait pas directement impliqué dans les mécanismes biologiques d'agressivité mais qui peut créer un contexte de maladaptation au stress. En plus, une cible potentielle d'action pertinente des IgG dans l'agressivité a été localisée dans le cerveau sur les neurones à vasopressine

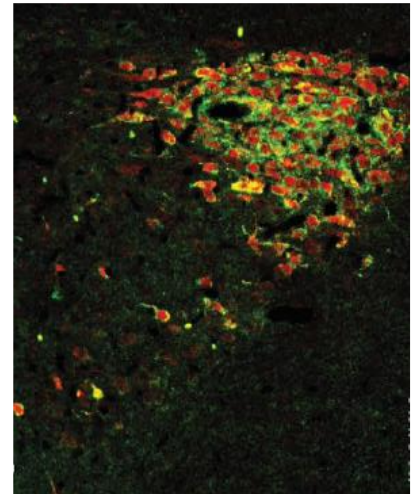


Figure : marquage immunohistochimique obtenu avec un anticorps anti-vasopressine (rouge) et des IgG d'un sujet agressif (vert) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus de rat. La nature chimique de l'antigène cérébral est en cours d'analyse.

Værøy H, Adori C, Legrand R, Lucas N, Breton J, Cottard C, do Rego J-C, Duparc C, Louiset E, Lefebvre H, Déchelotte P, Western E, Andersson S, Hökfelt T, Fetissov SO. Autoantibodies reactive to adrenocorticotrophic hormone can alter cortisol secretion in both aggressive and nonaggressive humans. *Proc Natl Acad Sci USA* **115:E6576-E6584, 2018.**

Immunoglobulin G influence cortisol secretion by modulating corticotrope hormone secretion in human.

Violent aggression in humans may involve a modified response to stress, but the underlying mechanisms are not well understood. Here we show that naturally present autoantibodies reactive to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) exhibit distinct epitope-binding profiles to ACTH peptide in subjects with a history of violent aggression compared with controls. Namely, while nonaggressive male controls displayed a preferential IgG binding to the ACTH central part (amino acids 11-24), subjects who had committed violent acts of aggression had IgG with increased affinity to ACTH, preferentially binding to its N terminus (amino acids 1-13). Purified IgGs from approximately half of the examined sera were able to block ACTH-induced cortisol secretion of human adrenal cells *in vitro*, irrespective of the source of sample (from a control subject or a violent aggressor). Nevertheless, in the resident-intruder test in mice, i.p. injection of residents with ACTH and IgG from aggressive subjects, but not from control subjects, shortened latency for the first attack against intruders. Immunohistochemical screening of violent aggressors' sera on rat brain and pituitary sections did not show IgG binding to ACTH-producing cells, but 4 of 16 sera revealed selective binding to a nonidentified antigen in vasopressinergic neurons of the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. Thus, the data show that ACTH-reactive plasmatic IgGs exhibit differential epitope preference in control and violently aggressive subjects. These IgGs can modulate ACTH-induced cortisol secretion and, hence, are involved in the regulation of the stress response. However, the possible role of ACTH-reactive autoantibodies in aggressive behavior needs further investigation.

Le destin cellulaire de neurones régulant la prise alimentaire est contrôlé par des micro ARN

Dans le cerveau, l'hypothalamus joue un rôle essentiel dans le contrôle de la balance énergétique et de l'homéostasie du glucose. Cela est rendu possible grâce à une grande diversité de neurones incluant les neurones anorexigéniques à pro-opiomélanocortine (POMC), et les neurones orexigéniques à neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP). Cependant les mécanismes moléculaires sous-tendant cette hétérogénéité sont peu connus. Dans une récente étude publiée dans *eLife*, nous avons montré l'implication de molécules non-codantes d'ARN appelées microARN (miRNA) dans le développement des neurones à POMC et NPY/AgRP. Par une approche génétique, nous avons montré que les souris qui n'expriment plus *Dicer* (une enzyme contrôlant la maturation des miRNA) dans les neurones POMC, présentent des dysfonctionnements métaboliques et que la perte de *Dicer* favorise la différenciation de progéniteurs des neurones à POMC en neurones à NPY. Nous avons donc réalisé une étude du miRNome des neurones à POMC et identifié miR-103/107 comme candidats potentiellement impliqués dans la différenciation des neurones à POMC en neurones à NPY. Pour tester cette hypothèse, nous avons manipulé l'expression de miR-103/107 *in vitro* et confirmé le rôle de ces miRNA dans le contrôle de la différenciation des neurones à POMC en neurones à NPY. Puis nous avons éteint l'expression de miR-103/107 *in utero* et nous avons montré un effet à long-terme sur l'homéostasie du glucose chez des animaux dont ces miRNA étaient éteints pendant la vie embryonnaire. Ce papier montre un rôle prépondérant de miR-103/107 dans la détermination du destin cellulaire des neurones à POMC et que la modulation embryonnaire de ces miRNA peut conduire à des conséquences à long-terme sur l'homéostasie glucidique.

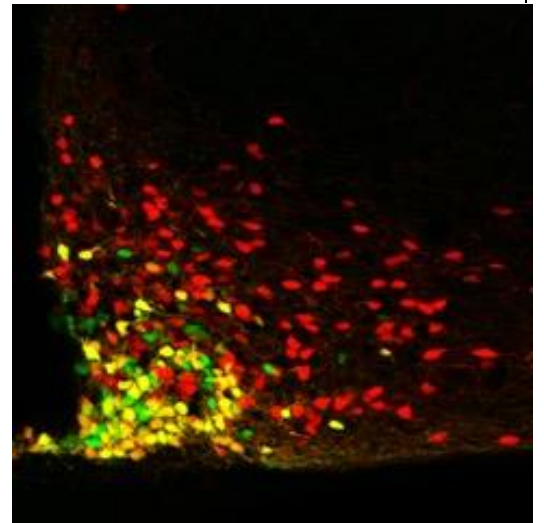


Figure : Neurones à neuropeptide Y (fluorescence verte) dérivés de cellules progénitrices pro-opiomélanocortine (POMC ; fluorescence rouge). Les miRNAs 103/107 jouent un rôle essentiel dans ce processus neuro-développemental avec des conséquences à long-terme sur l'homéostasie glucidique.

Croizier S, Park S, Maillard J, Bouret SG. Central *Dicer*-miR-103/107 controls developmental switch of POMC progenitors into NPY neurons and impacts glucose homeostasis. *eLife*. 2018 Oct 12; 7. pii: e40429.

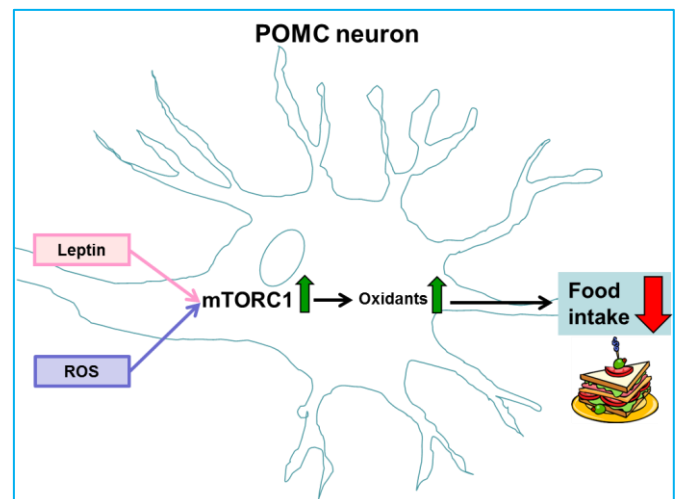
Programming the fate of feeding neurons by miRNAs

The hypothalamus shows a unique degree of heterogeneity within its highly specialized neuronal populations. However, very little is known about the molecular mechanisms underlying the phenotypic differentiation of hypothalamic neurons. In a recent study published in *eLife*, we employed genetic and pharmacological approaches to define a crucial role for non-coding small endogenous RNA molecules (miRNAs) in the development of hypothalamic systems involved in energy balance and glucose regulation. We found that mice lacking *Dicer* (an essential enzyme for miRNA maturation) selectively in proopiomelanocortin (POMC) neurons display abnormal metabolic regulation and that loss of *Dicer* favors the differentiation of *Pomc*-expressing progenitor cells into neuropeptide Y (NPY) neurons. We also performed a miRNome microarray screening analysis and identified miR-103/107 as potential candidates involved in the phenotypic maturation of *Pomc* progenitor cells. *In vitro* experiments further confirmed a key role of miR-103/107 in the differentiation of *Pomc* progenitors into NPY neurons and *in utero* silencing of these miRNAs showed a long-term regulatory action of embryonic miR-103/107 in glucose homeostasis. Together, this paper provides the first direct evidence that miR-103/107 are required for developmental phenotypic maturations of POMC neurons with lifelong effects on glucose homeostasis.

mTORC1 orchestre le métabolisme oxydatif des neurones à POMC pour régler la prise alimentaire

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), sont des oxydants dérivés d'oxygène servant de molécules de signalisation capables de moduler de nombreuses voies intracellulaires. Les neurones hypothalamiques peuvent détecter, transmettre et convertir des signaux ROS en réponses intracellulaires appropriées. Plus précisément, les changements dans les niveaux de ROS, qui reflètent la disponibilité énergétique, modulent l'activité des neurones à proopiomélanocortine (POMC). Ces derniers jouent un rôle clé dans le contrôle de l'alimentation et du métabolisme périphérique en intégrant l'information liée à l'état énergétique de l'organisme grâce aux circuits neuronaux et aux signaux métaboliques circulants. Comme les ROS, la voie de la cible mécanistique de la rapamycine (mTORC1) intègre les actions des nutriments et des hormones dans l'hypothalamus pour réguler la balance énergétique. À l'aide de la pharmacologie et de modèles génétiques spécifiques, notre étude révèle que les ROS nécessitent une voie mTORC1 fonctionnelle dans les neurones à POMC pour diminuer la prise alimentaire et que l'augmentation des ROS et de l'activité de mTORC1 dans les neurones à POMC sont nécessaires pour observer l'action coupe-faim de l'hormone leptine. Si l'on considère les interactions connues existant entre la fonction mitochondriale, ROS et mTORC1 au cours du vieillissement, il serait particulièrement pertinent d'étudier le rôle de ces interactions moléculaires dans les circuits neuronaux, réglant la balance énergétique dans le contexte des maladies caractérisées par un vieillissement cellulaire accéléré, comme l'obésité et le diabète de type 2.

Figure : Schéma illustrant l'interaction entre mTORC1 et la production d'oxydants dans les neurones à POMC de l'hypothalamus et son rôle dans la régulation de la prise alimentaire.



Haissaguerre M, Ferrière A, Simon V, Saucisse N, Dupuy N, André C, Clark S, Guzman-Quevedo O, Tabarin A, Cota D. mTORC1-dependent increase in oxidative metabolism in POMC neurons regulates food intake and action of leptin. *Molecular Metabolism* 2018 Jun;12:98-106.

mTORC1 orchestrates oxidative metabolism in POMC neurons to regulate food intake

Reactive oxygen species (ROS), such as hydrogen peroxide (H_2O_2), are oxidant radical species derived from oxygen acting as signaling molecules able to modulate numerous intracellular pathways. Hypothalamic neurons can sense, transmit and convert ROS signals into appropriate intracellular responses. Specifically, changes in ROS levels, which mirror energy availability, modulate the activity of proopiomelanocortin (POMC) expressing neurons. The latter play a key role in the control of feeding and peripheral metabolism by integrating information related to the organism's energy status through neuronal inputs and circulating metabolic cues. Similarly to ROS, the mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) pathway integrates the actions of nutrients and hormones in the hypothalamus to regulate energy balance.

By using genetic models and pharmacology, our study now reveals that ROS require a functional mTORC1 pathway in POMC neurons to decrease food intake and that increased ROS and mTORC1 activity in POMC neurons are needed to observe the appetite-suppressant action of the hormone leptin. Considering the known interactions existing among mitochondrial function, ROS and mTORC1 in aging, it will be particularly relevant to investigate the role of this molecular intertwining in neuronal circuits regulating energy balance in diseases characterized by accelerated cellular aging, such as obesity and type 2 diabetes.

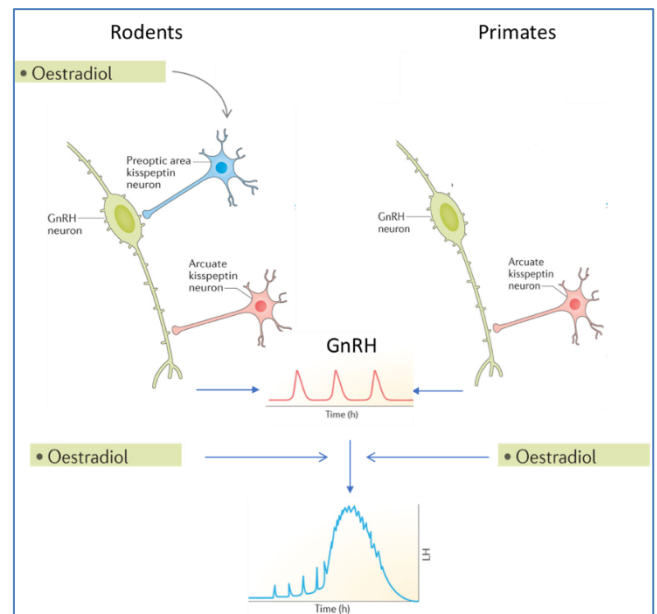
Le rétrocontrôle positif de l'estradiol sur le réseau Kisspeptin/GnRH est différent entre les rongeurs et les primates.

Le couple Kisspeptine / Kiss récepteur est un élément clé de l'axe gonadotrope. Néanmoins, la fonction exacte de kisspeptine dans l'induction du pic de LH pré-ovulatoire est mal connue. Des mutations du gène du récepteur 1 de kisspeptine (KISS1R) ont été rapportées chez quelques patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital normosmique (nCHH). Nous avons récemment décrit une nouvelle mutation KISS1R homozygote chez une femme avec nCHH. En effet, chez une femme de 28 ans ayant une aménorrhée primaire et aucun développement mammaire, un nouveau variant homozygote c.953T> C a été identifié dans KISS1R. Cette mutation a conduit à la substitution de la proline par la leucine 318 (p.Leu318Pro) dans le septième domaine transmembranaire de KISS1R. La signalisation via le récepteur muté était profondément altérée dans les cellules transfectées par HEK293. De plus, le récepteur muté n'a pas été détecté au niveau de la membrane des cellules transfectées par HEK293. Cependant, le déficit en LH/FSH chez la patiente n'était que partiel, ce qui indiquait une altération incomplète de la signalisation KISS1R in vivo ou un mécanisme indépendant de kisspeptine régulant la libération de la GnRH. Après plusieurs cycles de traitement par pompe à la GnRH, un pic de LH avec ovulation et une grossesse évolutive ont été obtenus. La voie de signalisation de kisspeptine ne semble pas impliquée dans le contrôle du pic de LH au cours du traitement par pompe à GnRH. Par ailleurs, la faible réponse endométriale de la patiente au cours du traitement par la GnRH associée à l'expression de KISS1R dans les cellules épithéliales de l'endomètre suggère un rôle dans la signalisation du récepteur de kisspeptine dans la maturation de l'endomètre

En conclusion : le traitement pulsatile par la GnRH peut induire un pic de LH chez une femme présentant un KISS1R muté, supposé être totalement inactivé in vivo ce qui soulève la question de la différence entre les rongeurs et les primates du lien entre le rétrocontrôle positif de l'estradiol et le système kisspeptine dans l'induction du pic ovulatoire de la LH.

Figure: Adapted from Herbison, A. E. (2016); *Nat. Rev. Endocrinol.*

Hugon-Rodin J., Yoshii K., Lahlou N., Flandrin J. Gompel A., de Roux N. Complete Kisspeptin Receptor Inactivation Does Not Impede Exogenous GnRH-Induced LH Surge in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 103(12):4482–4490



Positive estradiol feedback on Kisspeptin/GnRH network differs between rodents and primates

Kisspeptin/kisspeptin receptor system is a key player for gonadotrope axis but the exact function of kisspeptin in the preovulatory LH surge is still poorly known. Mutations in the kisspeptin receptor (KISS1R) gene have been reported in a few patients with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism (nCHH). A partial isolated gonadotrophic deficiency was diagnosed in a 28-year-old woman with primary amenorrhea and no breast development. A novel homozygous c.953T.C variant was identified in KISS1R. This mutation led to substitution of leucine 318 for proline (p.Leu318Pro) in the seventh transmembrane domain of KISS1R. Signaling via the mutated receptor was profoundly impaired in HEK293-transfected cells. The mutated receptor was not detected on the membrane of HEK293-transfected cells. Deficit in LH/FSH was only partial indicating that KISS1R signaling was not fully altered or the existence of a kisspeptin-independent pathway allowing GnRH secretion. After several pulsatile GnRH therapy cycles, an LH surge with ovulation and pregnancy was obtained. This suggest that KISS1R signalling is not involved in the control of LH surge during a treatment with GnRH pump. Patient also displayed a low endometrial response following GnRH treatment suggesting an involvement of KISS1R in endometrial maturation.

GnRH pulsatile therapy can induce an LH surge in a woman with a mutated KISS1R, which was previously thought to be completely inactivated in vivo. This suggests a difference between rodents and primates regarding the positive estradiol feedback and kisspeptin involvement in the preovulatory LH surge.

Fitness Mitochondrial dans le Dialogue Neuroendocrine

Le cerveau a une consommation énergétique soutenue malgré des capacités de réserves limitées. Pourtant, un épuisement métabolique dans le cerveau est peu probable puisque les mitochondries fabriquent constamment les ressources nécessaires à son fonctionnement. Or, plus le rendement augmente et plus les déchets mitochondriaux peuvent devenir toxiques, en s'accumulant. La survie des neurones dépend donc de la gestion du budget énergétique.

Restreindre la communication intercellulaire pourrait permettre de limiter les dépenses d'énergie, majoritairement consommé aux synapses. Des points de contrôles moléculaires entre mitochondries et synapses doivent avoir évolué pour ajuster production et utilisation d'énergie. La question que l'on s'est donc posée est de savoir si le couplage fonctionnel entre mitochondries et synapses peut être manipulé pour résister au coût énergétique du stress neuroendocrine.

Pour répondre à cette question nous avons cherché des cibles moléculaires répondant au stress neuroendocrine et présentant des activités redondantes sur les mitochondries et synapses. Une classe de récepteurs nucléaire semble remplir un tel rôle en contrôlant la compétence énergétique par rapport au nombre de synapses. Ainsi, les neurones utilisent leurs mitochondries pour détruire des synapses et se préserver des dommages du stress neuroendocrine. Ce modèle a été testé sur des neurones glutamatergiques du cortex préfrontal du fait de leur vulnérabilité particulière aux dommages excitotoxiques du stress neuroendocrine, de la dépression majeure et de la neurodégénération.

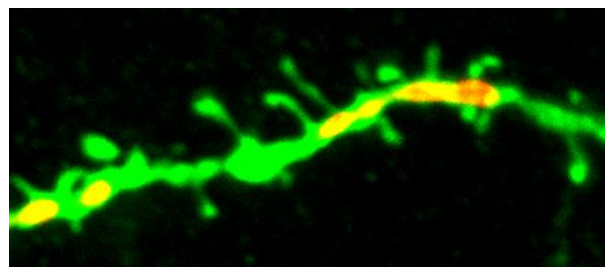


Figure : Territoire dendritique d'un neurone pyramidal glutamatergique du cortex préfrontal (vert) parsemé de mitochondries (rouge). Plus de la moitié de l'ATP consommé par le cerveau, l'est à l'épine, cette post-synapse glutamatergique où l'influence de la mitochondrie est capitale.

Jeanneteau F, Barrère C, Vos M, De Vries C, Rouillard C, Levesque D, Dromard Y, Moisan MP, Duric V, Franklin T, Duman RS, Lewis DA, Ginsberg SD, Arango-Lievano M. The stress-Induced Transcription Factor NR4A1 Adjusts Mitochondrial Function and Synapse Number in Prefrontal Cortex. Multiple-scale neuroendocrine signals connect brain and pituitary hormone rhythms. *J Neurosci*. 2018 Feb 7;38(6):1335-1350.

Mitochondrial Fitness in Neuroendocrine Dialogue

The downside of the strong dependence of neurons on their mitochondria is that accumulation of mitochondrial damage could erode synaptic functions, leading to cellular dysfunction and senescence. Mitochondrial dysfunction is sensitive to neuroendocrine stress and involved in the etiology of depression and neurodegeneration. The energetic cost of chronic stress is too high to be sustainable without neuronal plasticity. Cellular checkpoints have evolved to adjust the responses of mitochondria and synapses within physiological range of energy production and utilization. Yet, it is uncertain if mitochondria dysfunction is a cause or consequence of synapse injury.

One question we asked is to what extent the functional coupling between mitochondria and synapses can be manipulated to resist to the buildup of chronic stress?

To address this question we searched for molecular targets with overlapping activity on synapses and mitochondria, responding to the stress endocrine pathway and the neurotrophic pathway. One class of orphan nuclear receptors appears to play such a role by controlling the energetic competence of mitochondria with respect to synapse number. This model was tested in excitatory neurons of prefrontal cortex due to their particular vulnerability to excitotoxic insults in stress models, depression and neurodegeneration.

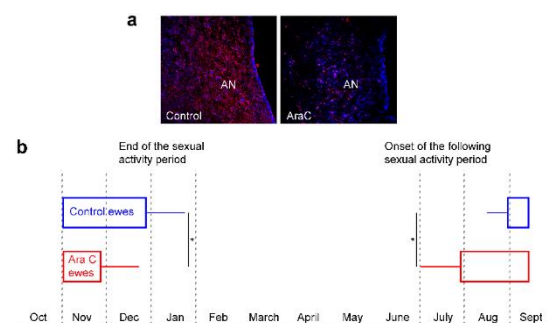
Les nouveaux neurones de l'hypothalamus contribuent à la programmation saisonnière de la reproduction chez la brebis

Dans le cerveau adulte, la régénération cellulaire est assurée par la présence de cellules souches neurales et/ou progénitrices (CSNPs) situées dans des régions spécialisées, appelées niches neurogéniques. Ces cellules expriment plusieurs marqueurs de CSNPs, incluant la GFAP (glial fibrillary acidic protein), le Sox2, la vimentine. Dans l'hypothalamus, une région cérébrale contrôlant la reproduction, les tanocytes qui tapissent la paroi ventriculaire au niveau du noyau arqué et de l'éminence médiane ainsi que certaines cellules situées dans le parenchyme hypothalamique, expriment les marqueurs de CSNPs et ont été identifiées comme des cellules souches à l'origine de processus de neuro-glio-genèse.

Chez les mammifères à physiologie saisonnière, comme l'ovin, la neurogenèse hypothalamique atteint un maximum pendant les jours décroissants. Nous confirmons, par une étude longitudinale, que la cinétique de prolifération cellulaire dans l'hypothalamus de brebis atteint un pic unique au milieu de la période d'activité sexuelle, correspondant aux jours décroissants. Cette augmentation est supprimée lorsque les animaux sont privés d'indices temporels saisonniers par pinéalectomie, suggérant un rôle de la mélatonine dans la régulation saisonnière de cette prolifération cellulaire. La diminution de la neurogenèse hypothalamique adulte consécutive à l'administration d'un antimitotique, la cytosine- β -D arabinofuranoside (Ara C) dans le troisième ventricule, conduit à une réduction drastique de la production de nouveaux neurones identifiés par l'expression de la doublecortine (DCX), un marqueur de jeunes neurones, et à une altération des transitions saisonnières. Les brebis traitées à l'Ara-C ont mis fin à leur saison de reproduction et ont commencé leur saison de reproduction suivante quatre semaines plus tôt que le groupe des brebis contrôles. L'ensemble de ces résultats relie l'augmentation cyclique de la neurogenèse hypothalamique à la reproduction saisonnière et suggère que la neurogenèse hypothalamique, régulée par la photopériode, joue un rôle important dans la programmation de la reproduction.

Figure : a) Un traitement à l'Ara-C diminue le nombre de jeunes neurones exprimant la DCX (neurones en magenta, noyaux des cellules en bleu) dans le noyau arqué de l'hypothalamus (AN). b) Les brebis traitées à l'Ara-C (barres rouges) terminent leur saison de reproduction et commencent la saison de reproduction suivante, significativement plus tôt que le groupe des brebis contrôles (barres bleues).

Batailler M, Chesneau D, Derouet L, Butruille L, Segura S, Cognié J, Dupont J, Pillon D, Migaud M. (2018). Pineal-dependent increase of hypothalamic neurogenesis contributes to the timing of seasonal reproduction in sheep. *Sci. Rep.* 8, 6188. DOI: 10.1038/s41598-018-24381-4.



New-born hypothalamic neurons contribute to seasonal breeding programming in ewes

In the adult brain, cellular regeneration is provided by the presence of neural/progenitor stem cells (NPSCs) located in specialized regions namely, neurogenic niches. These cells express several markers of NPSCs, including glial fibrillary acidic protein (GFAP), Sox2, and vimentin. In the hypothalamus, a cerebral region controlling reproduction, the tanocytes the ependymogial cells lining the ventricular wall in the arcuate nucleus and the median eminence as well as some cells located in the hypothalamic parenchyma, express the markers of CSNPs and have been identified as stem cells that instigate neuro-glio-genesis processes.

In seasonal mammals, such as sheep, hypothalamic neurogenesis peaks during the waning days. We confirm, by a longitudinal study, that the kinetic of cell proliferation in the sheep hypothalamus reaches a single peak in the middle of the period of sexual activity, corresponding to decreasing days. This increase is suppressed when animals are deprived of seasonal temporal clues by pinealectomy, suggesting a role of melatonin in the seasonal regulation of this cell proliferation. The decrease in adult hypothalamic neurogenesis following administration of an antimitotic, cytosine- β -D arabinofuranoside (Ara C), in the third ventricle, leads to a drastic reduction in the production of new neurons identified by the expression of doublecortin (DCX), a marker of young neurons, and an alteration of seasonal transitions. The Ara-C-treated ewes ended their breeding season and began their next breeding season significantly earlier than the control group of ewes. Together, these results link the cyclic increase of hypothalamic neurogenesis with seasonal reproduction and suggest that photoperiod-regulated hypothalamic neurogenesis plays an important role in programming the reproduction.

Mieux comprendre le rôle des tanocytes, « gardes-barrières » du cerveau

Vincent Prévot, chercheur en neuroendocrinologie dans l'équipe [Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine](#) qu'il dirige au sein du centre de recherche Jean-Pierre Aubert (INSERM/Université de Lille/CHU de Lille) et ses partenaires, [Markus Schwaninger](#) (Université de Lübeck) et [Rubén Nogueiras](#) (Université de Saint Jacques de Compostelle), viennent d'obtenir un financement du Conseil européen de la recherche d'un montant de 9,8 millions d'euros (ERC Synergy).

L'équipe de recherche du projet *Well-Aging and the Tanycytic Control of Health* (WATCH) a pour objectif de démontrer que des cellules de l'hypothalamus, les tanocytes, sont un pilier central des processus d'échange d'information sur l'homéostasie de l'organisme entre la périphérie et le cerveau. Il s'agit de cellules gliales spécialisées qui forment le plancher du troisième ventricule dans l'éminence médiane de l'hypothalamus. Collées les unes aux autres par des jonctions serrées, ces cellules sont de véritables « gardes-barrières » dans une région du cerveau où les vaisseaux sanguins sont dépourvus de barrière hémato-encéphalique.

L'hypothèse du projet est de déterminer si le transport d'hormones périphériques – ou au contraire leur blocage – au niveau des tanocytes contribue au bon fonctionnement cérébral ou, à l'inverse, au déclin cognitif. C'est en effet par l'intermédiaire de ces cellules que certaines hormones du métabolisme transitent vers le cerveau. Ces dernières jouent un rôle dans la régulation de fonctions essentielles : le contrôle de l'appétit et de l'homéostasie du glucose.

Pour ce faire, les trois chercheurs vont mobiliser des technologies de pointe dans les domaines de la neuroscience des systèmes en utilisant la souris comme modèle animal, et ont l'intention d'adopter la démarche de la recherche translationnelle, qui consiste à transférer les connaissances scientifiques « du laboratoire au chevet du patient » pour explorer le rôle des tanocytes dans la santé et la maladie. Les chercheurs pensent pouvoir générer de nouvelles orientations dans la recherche de biomarqueurs et de nouvelles approches thérapeutiques pour traiter des troubles disparates qui nuisent à de meilleures conditions de vieillissement.



Better understand the role of tanocytes, "gatekeepers" of the brain

Vincent Prévot, researcher in neuroendocrinology heading the laboratory of Development and plasticity of the neuroendocrine brain (<http://hypothalamus.eu/fr/>) at the Jean-Pierre Aubert research center (INSERM / University of Lille / CHU Lille) and his partners, [Markus Schwaninger](#) (University of Lübeck) and [Rubén Nogueiras](#) (University of Santiago de Compostela) have just obtained European Research Council funding of € 9.8 million (ERC Synergy).

The goal of the research team "Well-Aging Project and the Tanycytic Control of Health" (WATCH) is to demonstrate that peculiar cells in the hypothalamus, the tanocytes, are a central pillar in the processes enabling the exchange of bodily information between the brain and the periphery. Tanocytes are specialized glial cells that form the floor of the third ventricle in the median eminence of the hypothalamus. Glued to each other by tight junctions, these cells are real "gatekeepers" in a region of the brain where the blood vessels lack a blood-brain barrier.

The hypothesis of the project is to determine whether the transport of peripheral hormones - or, on the contrary, their blocking - at the level of tanocytes contributes to brain function or, conversely, to cognitive decline. These cells indeed act as a shuttle for metabolic hormones into the brain and thus appear to play a vital role in the regulation of essential functions such as control of appetite and glucose homeostasis.

To do this, the three researchers will mobilize advanced technologies in the areas of systems neuroscience using the mouse as an animal model, and intend to adopt the translational research approach of transferring knowledge. scientists "from the bedside laboratory" to explore the role of tanocytes in health and disease. The researchers believe they can generate new directions in the search for biomarkers and new therapeutic approaches to treat age-acquired disorders.