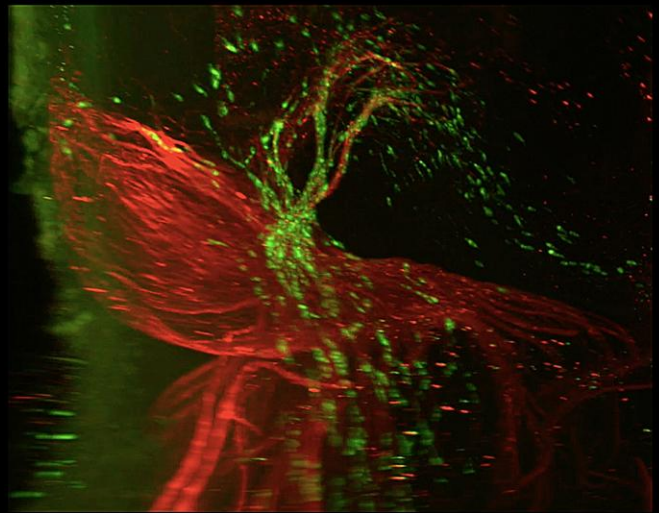
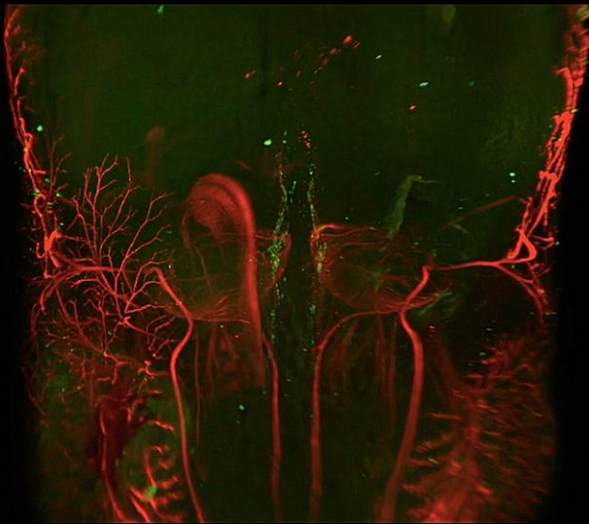




SNE IMPACT 2016



Visualisation en 3D de la tête d'un embryon de souris au stade du développement embryonnaire 13.5, préalablement rendu transparent. Les différentes vues (frontale et latérale) représentent la migration des neurones à GnRH (immunomarquage en vert) et la matrice de migration (immunomarquage par la périphérine en rouge) entre le nez et l'hypothalamus). ©P Giacobini, Inserm, Lille

Un résumé des faits marquants
de la Société de Neuroendocrinologie en 2016

<https://societe-neuroendocrinologie.fr>

Conseil Scientifique de la Société de Neuroendocrinologie 2017

Valérie Simonneaux (Strasbourg) Présidente

Marie-Pierre Moisan (Bordeaux) Secrétaire

Carole Rovère (Nice) Trésorière

Nicolas de Roux (Paris) Vice président

Isabelle Franceschini-Laurent (Tours) Vice secrétaire

Alexandre Benani (Dijon) Vice trésorier

Xavier Bonnefont (Montpellier)

Sakina Mhaouty-Kodja (Paris)

Yves Tillet (Tours)

Philippe Ciofi (Bordeaux)

Laurence Dufourny (Tours)

Joëlle Cohen-Tannoudji (Paris)

Nicolas Chartrel (Rouen)

Paolo Giacobini (Lille)

Andrea Messina (Genève)

Annabelle Réaux-Le Goazigo (Paris)

Sara Morley-Fletcher (Lille)

Etienne Challet (Strasbourg)

Ophélie Le Thuc (Munich) jeune chercheur

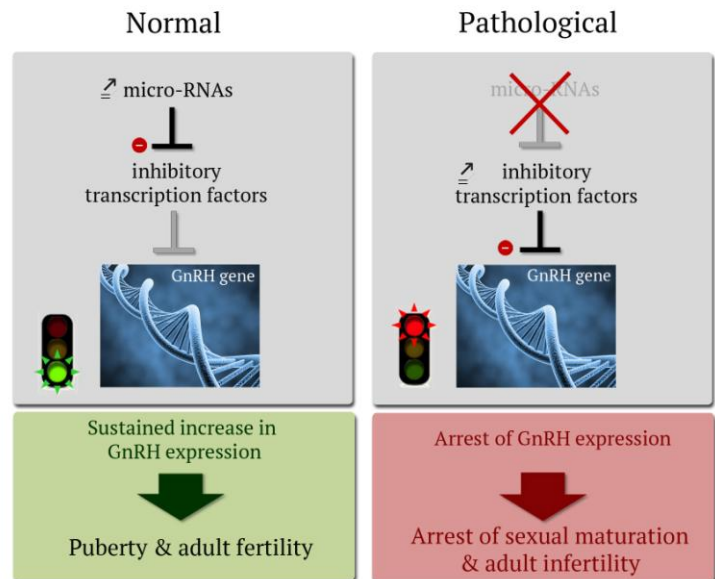
Les petits ARNs jouent un rôle de commutateur dans l'apparition de la puberté

La neurohormone contrôlant la fertilité, appelée GnRH, (Gonadotropin releasing hormone) est produite dans le cerveau par une population de neurones de l'hypothalamus. La sécrétion de cette neurohormone augmente après la naissance afin d'assurer la survenue de la puberté. Cependant, les mécanismes sous-tendant l'augmentation de la GnRH au cours du développement demeuraient jusqu'à présent inconnus. Notre étude montre que des petits ARN (microARN ou miARN) agissent comme un commutateur dans le contrôle de l'expression du gène codant la GnRH au moment de la première activation par le cerveau de l'axe reproducteur (hypothalamus -> hypophyse -> testicules/ovaires) qui survient avant le sevrage. Le blocage sélectif de la production des miARN dans les neurones qui fabriquent la GnRH conduit à une absence totale de maturation des

gonades par manque de stimulation hormonale (« hypogonadisme hypogonadotrope ») associée à une absence de puberté et à une infertilité chez la souris. Nous montrons plus particulièrement que deux miARN (miR-200 et miR-155) jouent un rôle fondamental dans ce processus en modifiant l'équilibre entre les facteurs qui favorisent ou répriment l'expression du gène codant la GnRH. Les miARN induisent ainsi après la naissance une augmentation de la production de la GnRH par l'hypothalamus qui est essentielle pour l'activation et le maintien du contrôle neuroendocrinien de la reproduction.

Messina, A., F. Langlet, K. Chachlaki, J. Roa, S. Rasika, N. Jouy, S. Gallet, F. Gaytan, J. Parkash, M. Tena-Sempere, P. Giacobini, Prevot V. A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty. *Nature Neuroscience* 19, 835-844, 2016.

Postnatal development



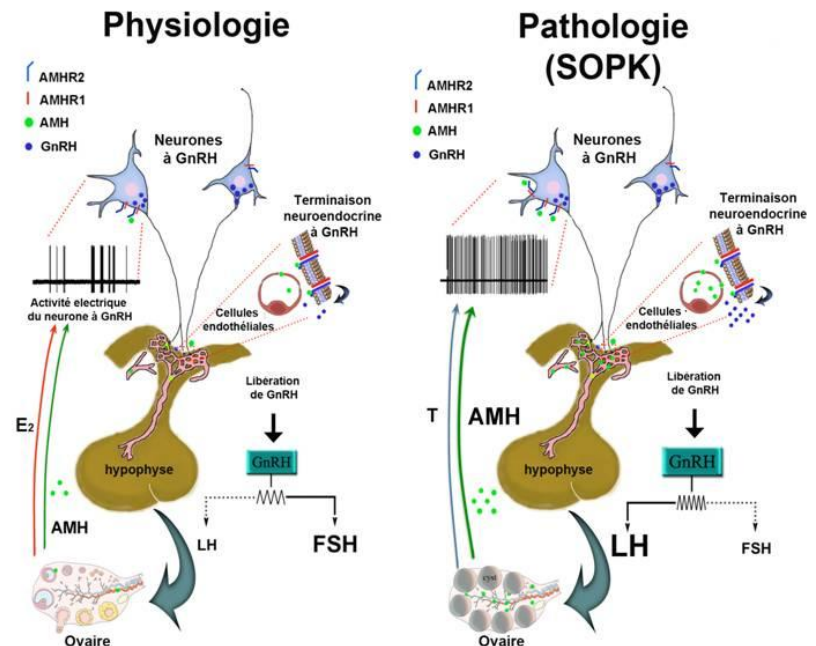
MiRNAs flip the switch for the production of hypothalamic GnRH before puberty

The mechanisms underlying the infantile rise in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) production by hypothalamic neurons, necessary for the onset of puberty in mammals, are unknown. We report in our study that a microRNA-operated switch in the control of GnRH gene expression during this period is key to the timely initiation of puberty, and its impairment leads to hypogonadotropic hypogonadism and infertility in mice. In particular, two sets of microRNAs, the miR-200 family and miR-155, respectively regulate the levels of *Zeb1*, a repressor of GnRH transcriptional activators, and *Cebpb*, an NO-mediated repressor of both GnRH and *Zeb1*, in infantile GnRH neurons. This miRNA-mediated alteration in the balance between inductive and repressive signals induces a postnatal increase in hypothalamic GnRH expression, and is essential for the neuroendocrine control of reproduction.

Syndrome des ovaires polykystiques et infertilité : un mécanisme cérébral totalement inédit

Chez les mammifères, la reproduction dépend de neurones hypothalamiques qui sécrètent la neurohormone GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). Un certain nombre de pathologies de la reproduction humaine est associé à la perturbation de la migration des cellules à GnRH ou de la sécrétion de leur neurohormone. Parmi les pathologies affectant la fertilité, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le plus fréquent. Cette pathologie se traduit par une forte surproduction d'hormones mâles par les ovaires, qui perturbe la formation des ovules (dont certains se transforment en kystes) et des niveaux d'hormone antimüllérienne (AMH) et de LH hypophysaire anormalement élevés. Nos travaux montrent qu'une proportion importante des neurones à GnRH, chez la souris et l'homme, exprime le récepteur à l'AMH et que, chez les rongeurs, l'AMH est capable d'activer de façon très

puissante ces neurones. L'utilisation de modèles murins et de cultures cellulaires a montré que l'AMH augmente la sécrétion de la GnRH et par conséquent de la LH, révélant ainsi un lien inédit entre les taux circulants d'AMH et les hormones hypothalamo-hypophysaires liées au contrôle de la reproduction. Ce travail suggère que la régulation de la sécrétion de la GnRH dépendante de l'AMH peut être impliquée dans la physiopathologie des ovaires polykystiques et que des molécules ciblant cette interaction pourraient permettre de développer des outils thérapeutiques pour l'une des causes majeures d'infertilité chez la femme.



Représentation schématique du mécanisme d'action proposé de l'AMH sur les neurones à GnRH des femmes à ovaire normal et des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). E2, oestrogènes ; T, Testostérone

Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, Catteau-Jonard S, Collier F, Baroncini M, Dewailly D, Pigny P, Prescott M, Campbell R, Herbison AE, Prevot V, Giacobini P. Novel Role for Anti-Müllerian Hormone in the Regulation of GnRH Neuron Excitability and Hormone Secretion. **Nature Communications** 7: 10055, 2016.

Polycystic Ovary Syndrome and infertility: a new cerebral mechanism

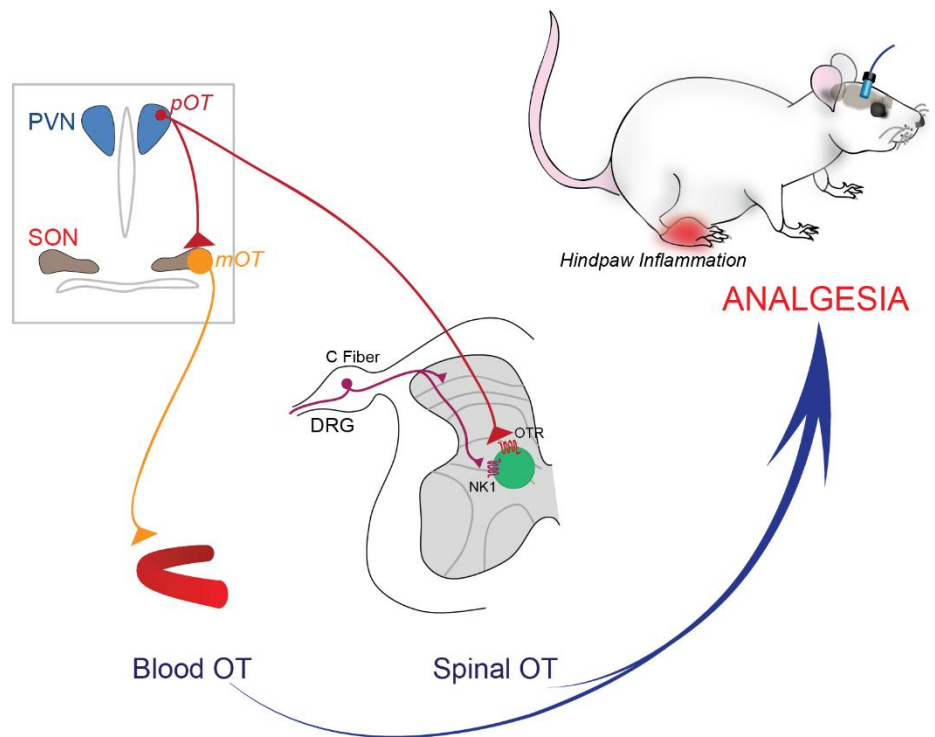
Reproduction in mammals is dependent on specific neurons secreting the neuropeptide Gonadotropin Hormone-Releasing Hormone (GnRH). A number of reproductive disorders in humans are associated with disruption of either GnRH neuronal development or of the normal GnRH secretion. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common human reproductive disorder, affecting up to 10% of women. Infertility treatments of PCOS women have heterogeneous and limited success, and alternative and more efficient treatments are needed.

In patients with PCOS, Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels are elevated and so is the Luteinizing Hormone (LH), whose secretion from the pituitary is under the control of GnRH neurons. Nevertheless, so far this disease has been considered mainly as a gonadal pathology and possible higher regulations from the central nervous system or interactions with it have not been investigated. In particular, studies regarding the possible extra-ovarian effects of AMH on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis are currently lacking.

We discovered that a significant subset of GnRH neurons both in mice and humans express the AMH receptor, and that AMH potently activates the GnRH neuronal activity and hormone secretion in mice. The use of mouse models and *in vitro* cell cultures showed that AMH increases GnRH-dependent LH pulsatility and secretion, supporting a central action of AMH on GnRH neurons and reproduction. These findings raise the intriguing hypothesis that AMH-dependent regulation of GnRH release could be involved in the pathophysiology of fertility and could hold therapeutic potential for treating PCOS.

30 petits neurones pour un double effet anti-douleur

L'ocytocine (OT), petit peptide synthétisé dans l'hypothalamus, joue un rôle primordial dans le contrôle de la douleur. Deux modes d'actions de l'OT sont actuellement décrits. Le premier implique une libération du neuropeptide dans la circulation sanguine par de gros neurones dit magnocellulaires (mOT) situés dans les noyaux paraventriculaires (PVN) et noyaux supraoptiques (SON) de l'hypothalamus. Dans ce cas, l'OT est connue pour diminuer l'activité des neurones nociceptifs présents au niveau des ganglions sacrés (DRG). Le second est une action par une projection directe de petits neurones parvocellulaires (pOT) des PVN sur la moelle épinière pour y diminuer l'intensité de l'information nociceptive.



Si ces deux modes d'actions ont longtemps été étudiés indépendamment l'un de l'autre, nos travaux démontrent qu'ils sont coordonnés grâce à une sous-population de 30 petits neurones permettant la communication entre les deux noyaux ocytocinergique. Nous avons ainsi identifié, chez le rat, 30 neurones parvocellulaires qui contactent à la fois les neurones magnocellulaires du SON et les neurones de la moelle épinière, permettant un double effet analgésique, central et périphérique, capable de lutter contre les douleurs inflammatoires.

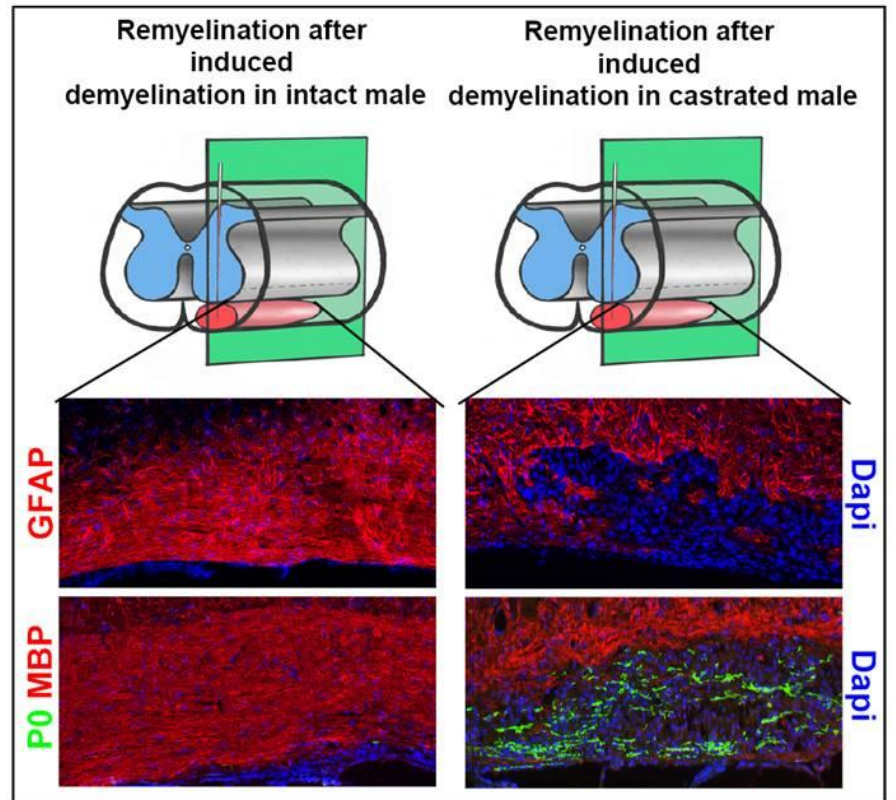
Eliava M, Melchior M*, Knobloch-Bollmann HS*, Wahis J*, da Silva Gouveia M, Tang Y, Ciobanu AC, Triana del Rio R, Roth LC, Althammer F, Chavant V, Goumon Y, Gruber T, Petit-Demoulière N, Busnelli M, Chini B, Tan LL, Mitre M, Froemke RC, Chao MV, Giese G, Sprengel R, Kuner R, Poisbeau P, Seeburg PH, Stoop R, Charlet A, Grinevich V. A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. **Neuron** 89: 1291-1304, 2016.*

30 small neurons for a double analgesic effect

Oxytocin (OT), a small hypothalamic peptide, has a key role in the modulation of pain. Two modes of actions have been described, the first one being the release of OT in the blood circulation by big magnocellular neurons (mOT) located in the paraventricular (PVN) and supraoptic (SON) nuclei of the hypothalamus. In that case, OT is known to decrease the activity of nociceptive dorsal root ganglion (DRG) neurons. The second mode of action is a direct projection of small parvocellular (pOT) neurons of the PVN on the spinal cord to decrease the intensity of nociceptive information. If these two modes of action have been studied independently, our work demonstrated that they are coordinated by a sub-population of 30 small neurons, enabling the communication between the two OT nuclei. We identified in the rat 30 parvocellular neurons that contact both magnocellular SON neurons and spinal nociceptive neurons, allowing a double analgesic effect, central and peripheral, to fight against inflammatory pain.

La testostérone pour réparer la myéline

Dans le système nerveux central, les gaines de myéline qui protègent les axones et contribuent à la rapidité de la conduction nerveuse sont produites par les oligodendrocytes. Dans les pathologies démyélinisantes, la myéline détruite peut être spontanément régénérée par un processus appelé remyélinisation. En utilisant un modèle murin de démyélinisation focale de la moelle épinière, nous venons de rapporter un rôle clé des gonades mâles, de la testostérone et du récepteur des androgènes dans ce processus régénératif. L'absence d'hormone sexuelle mâle ou de son récepteur empêche le recrutement des astrocytes au sein de la région démyélinisée et, en même temps, prévient la différenciation des progéniteurs oligodendrocytaires en oligodendrocytes matures capables de synthétiser la myéline



présente dans le système nerveux central. A la place de cette myéline contenant notamment les deux protéines majeures que sont la protéine basique de la myéline (MBP) et la protéine protéolipidique (PLP), nous observons la production d'une myéline classiquement synthétisée par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, majoritairement composée de la protéine zéro (P0) et de la protéine périphérique de la myéline (PMP22). Ce lien étroit entre la testostérone et la production de myéline pourrait trouver son origine dans l'évolution des espèces animales puisque l'on constate que le récepteur des androgènes est apparu tardivement et en même temps que la myéline chez les vertébrés dotés d'une mâchoire. Ces travaux peuvent contribuer à expliquer l'évolution différente des maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques chez les femmes et chez les hommes et pourraient avoir des implications importantes dans le contexte des désordres psychiatriques ou des pathologies cognitives liées au vieillissement.

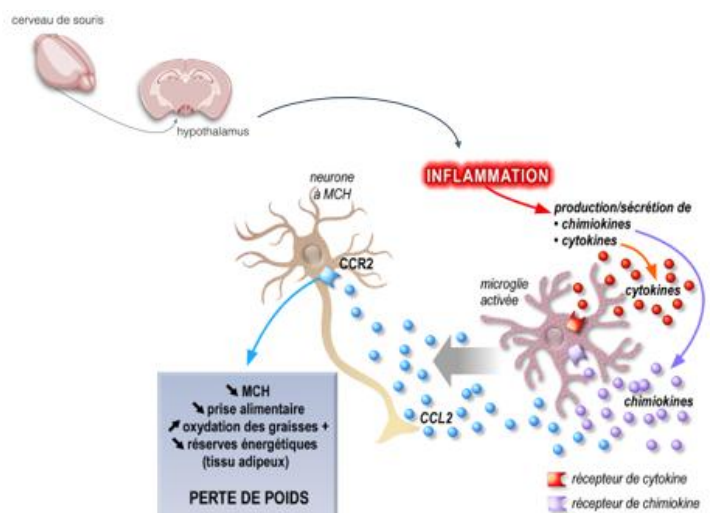
Bielecki B, Mattern C, Ghomari AM, Javaida S, Smietanka K, Abi Ghanem C, Mhaouty-Kodja S, Ghandour S, Baulieu EE, Franklin RJM, Schumacher M, Traiffort E. Unexpected central role of the androgen receptor in the spontaneous regeneration of myelin. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(51): 14829-14834, 2016.

Testosterone for Myelin Repair

In the central nervous system, the myelin sheaths protecting the axons and contributing to rapid nerve conduction are produced by oligodendrocytes. After injury or during demyelinating diseases, lost myelin can be regenerated via a spontaneous process called remyelination. By using a murine model of focal demyelination of the spinal cord, we report a key role of male gonads, testosterone and androgen receptor in this regenerative process. The absence of the male sexual hormone or its receptor prevents not only the recruitment of astrocytes towards the demyelinated region, but also the differentiation of oligodendrocyte progenitors into mature oligodendrocytes able to synthesize the typical myelin of the central nervous system. Instead of the production of such myelin comprising the myelin basic protein (MBP) and the proteolipid protein (PLP), we observed the production of myelin regularly synthesized by Schwann cells in the peripheral nervous system and which mainly contains the protein zero (P0) and the peripheral myelin protein (PMP22). The relationship between testosterone and myelin might have roots in the evolutionary history of the androgen receptor which arose concomitantly with myelin in jawed vertebrates. This finding may improve our understanding of the different evolution of demyelinating diseases such as multiple sclerosis in men and women and, also have important implications for psychiatric disorders and cognitive aging.

Perte de poids associée à la maladie : l'action cérébrale d'une chimiokine réduit l'appétit et le stockage énergétique.

Chacun l'a expérimenté ou l'expérimentera : atteints d'une maladie générant un état inflammatoire plus ou moins fort, nous perdons l'appétit et en conséquence, du poids. Cette réponse, permettant normalement de lutter contre la progression de la maladie en la privant d'énergie, est généralement bénéfique. Malheureusement, notamment en cas de cancer, cette perte d'appétit devient chronique et délétère. Pour mieux comprendre la relation entre inflammation et perte de poids, un état inflammatoire peut être déclenché chez la souris en injectant un composant de la paroi bactérienne, le lipopolysaccharide (LPS). Parmi les médiateurs inflammatoires surexprimés, nous avons identifié la chimiokine CCL2 comme un élément clé dans la cascade de signalisation initiée



par l'administration du LPS et aboutissant à la perte d'appétit et de poids. En bloquant la signalisation de CCL2 avec des agents pharmacologiques ou chez des modèles animaux transgéniques, nous avons montré que la perte de poids associée à l'inflammation induite par le LPS était notablement diminuée lorsque la voie hypothalamique de CCL2 est bloquée. Inversement, les effets de l'inflammation due au LPS sur la perte d'appétit, l'augmentation de la consommation des réserves de la masse grasse et donc la perte de poids sont retrouvées lors de l'injection intracérébrale de CCL2. Ceci confirme le rôle central de CCL2 dans l'adaptation métabolique à l'inflammation chez la souris. Nous avons également déterminé que les cibles de CCL2 dans l'hypothalamus sont les neurones produisant la « Melanin Concentrating Hormone » (MCH), un peptide orexigène connu pour favoriser la prise alimentaire et réduire les dépenses énergétiques. Nous avons montré que CCL2 agit directement via son récepteur CCR2 sur les neurones à MCH pour en diminuer l'activité et leur capacité à sécréter le peptide. Ainsi l'action de CCL2 sur les neurones à MCH pourrait expliquer en partie la perte d'appétit, l'augmentation des dépenses énergétiques et la perte de poids associées à un état d'inflammatoire lors d'une pathologie chronique.

Le Thuc O., Cansell C., Bourourou M., Denis R.G.P., Stobbe K., Devaux N., Guyon A., Cazareth J., Heurteaux C., Rostène W., Luquet S., Blondeau N., Nahon J.L., Rovère C. Central CCL2 signaling onto MCH neurons mediates metabolic and behavioral adaptation to inflammation **EMBO Report** 17: 1738-52, 2016.

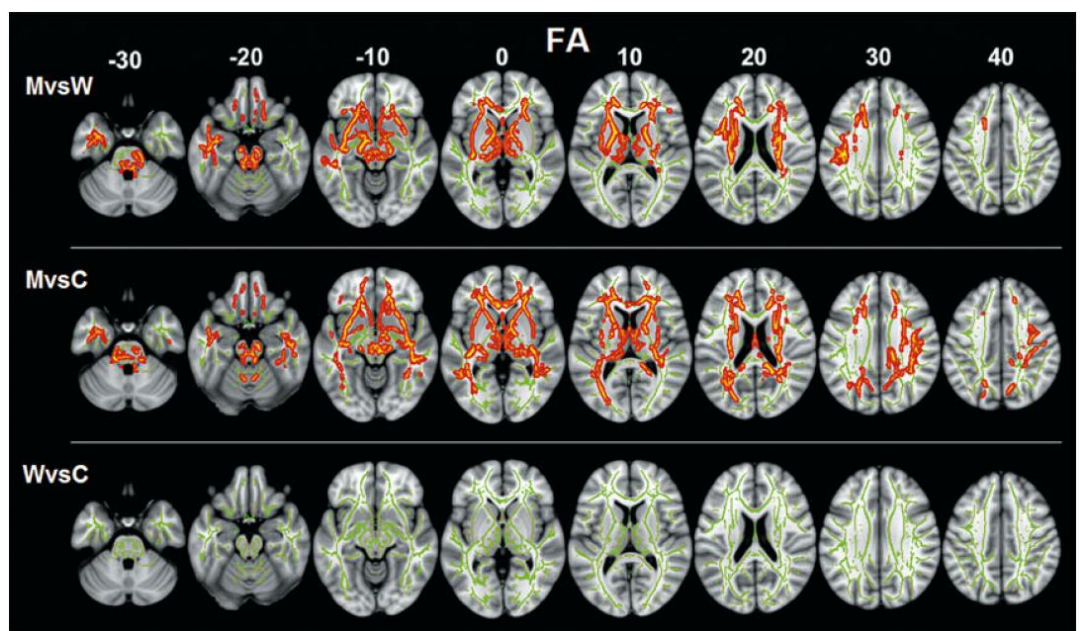
Weight loss and sickness behavior: the cerebral action of a chemokine reduces appetite and energy storage.

Everyone has experienced or will experience it: a sickness generating a more or less intense inflammatory state can induce a loss of appetite, and therefore, a loss of body weight. By reducing energy availability, this loss of appetite normally counteracts the progression of the sickness and is then beneficial. Yet, it unfortunately sometimes becoming chronic and deleterious, such as in cancers patients. To better understand the relationship between systemic inflammation and body weight loss, a model of inflammation can be induced by injecting in mice a component of the bacterial wall, the lipopolysaccharide (LPS). Among the overexpressed inflammatory mediators, we identified the chemokine CCL2 as a key component of the signaling cascade initiated by the administration of LPS and finally inducing a loss of appetite and weight. Using pharmacological agents or genetic animal models, we show that blocking CCL2 signaling reduces significantly the weight loss associated to LPS-induced inflammation. Conversely, the effects of LPS, such as loss of appetite, increase in the use of the energy stored in the fat mass and the consecutive weight loss, can also be elicited by an intracerebroventricular injection of CCL2, confirming the primary role of CCL2 in the metabolic adaptation to inflammation in mice. We then identified the target of CCL2 in the hypothalamus as the neurons producing the Melanin Concentrating Hormone (MCH), a peptide known to elicit food intake and to decrease energy consumption. We demonstrated that CCL2 can directly act on the MCH neurons by binding to its receptor CCR2 which reduce the activity of MCH neurons and their ability to secrete MCH. Thus, the action of CCL2 on MCH neurons could, at least in part, explain the loss of appetite, the increase in energy consumption and the weight loss associated to inflammation.

Les différences entre les sexes dans la microstructure de la substance blanche reflètent principalement les effets des androgènes

Les hormones sexuelles, et les androgènes en particulier, sont suspectées de jouer un rôle clé dans la différenciation sexuelle du cerveau humain. Cependant, les effets potentiels des gènes sur les chromosomes sexuels n'ont pas été bien étudiés chez l'homme. Les femmes présentant le syndrome d'insensibilité aux androgènes (CAIS), qui ont un caryotype 46 XY, mais un phénotype féminin dû à une mutation perte de fonction du récepteur aux androgènes, permettent d'étudier les effets spécifiques des hormones gonadiques par rapport aux chromosomes sexuels sur le dimorphisme sexuel du cerveau. Dans cette étude, nous avons utilisé l'imagerie tensorielle de diffusion pour étudier la microstructure de la substance blanche chez les femmes atteintes du CAIS et chez les groupes contrôles (des hommes et des femmes sans le diagnostic CAIS). Des différences sexuelles généralisées dans l'anisotropie fractionnée (FA) ont été observées, avec une FA plus élevée chez les hommes contrôles. Les femmes atteintes du CAIS présentaient une FA de type féminin tout au long des régions de matière blanche étendues, principalement en raison de la diffusivité radiale typique féminine. Ces résultats indiquent un rôle prédominant des hormones sexuelles dans la différenciation sexuelle de la microstructure de la substance blanche, bien que les gènes des chromosomes sexuels et / ou les effets des androgènes masculinisants non médiés par le récepteur des androgènes pourraient également jouer un rôle.

Whole-brain group differences in fractional anisotropy (FA) values. Clusters of significant voxels are projected on the mean FA skeleton (green), using the TBSS fill procedure in FSL, and the MNI152 T1-weighted standard brain (FSL). Slice labels refer to MNI z-coordinates. MvsW, control men vs control women; MvsC, control men vs women with CAIS; WvsC, control women vs women with CAIS. For comparison XvsY: X > Y effects are displayed in red–yellow, X < Y effects are displayed in blue–green. Left is left.



J. van Hemmen, I. M. J. Saris, P. T. Cohen-Kettenis, D. J. Veltman, P. J. W. Pouwels and J. Bakker. Sex differences in white matter microstructure in the human brain predominantly reflect differences in sex hormone exposure. Cerebral Cortex May 25. pii: bhw156, 2016.

Sex differences in white matter microstructure in the human brain predominantly reflect differences in sex hormone

Sex differences have been described regarding several aspects of human brain morphology; however, the exact biological mechanisms underlying these differences remain unclear in humans. Women with the complete androgen insensitivity syndrome (CAIS), who lack androgen action in the presence of a 46,XY karyotype, offer the unique opportunity to study isolated effects of sex hormones and sex chromosomes on human neural sexual differentiation. In the present study, we used diffusion tensor imaging to investigate white matter (WM) microstructure in 46,XY women with CAIS (n = 20), 46,XY control men (n = 30), and 46,XX control women (n = 30). Widespread sex differences in fractional anisotropy (FA), with higher FA in control men than in control women, were observed. Women with CAIS showed female-typical FA throughout extended WM regions, predominantly due to female-typical radial diffusivity. These findings indicate a predominant role of sex hormones in the sexual differentiation of WM microstructure, although sex chromosome genes and/or masculinizing androgen effects not mediated by the androgen receptor might also play a role.

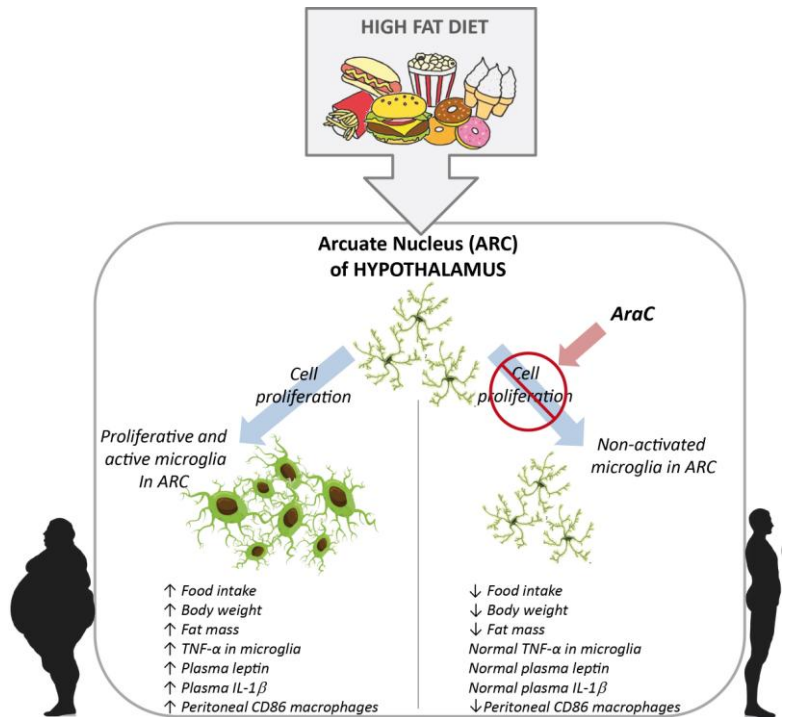
Obésité et inflammation : tout se passe dans la tête ?

La prolifération cellulaire et la neuroinflammation, en particulier dans le noyau arcué (ARC) de l'hypothalamus, pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse de l'obésité. Pourquoi et comment différentes quantité et qualité de macronutriments pourraient affecter ces processus cellulaires reste encore incompris.

Dans cette étude, nous avons utilisé la souris pour enquêter sur l'importance de la relation entre prolifération cellulaire et neuroinflammation dans l'apparition des réponses comportementales et métaboliques associées à un régime hautement saturé en graisse et en sucres (HFD), menant classiquement à l'obésité. Nos données démontrent que la prolifération cellulaire dans l'ARC de l'hypothalamus dépend du type de régime consommé et qu'une exposition courte au HFD augmente la prolifération cellulaire, résultant en une expansion de la microglie. Inversement, le blocage pharmacologique de la prolifération cellulaire en utilisant une drogue antimitotique, l'arabinofuranosyl cytidine (AraC), prévient l'inflammation hypothalamique et périphérique, restaure la sensibilité hypothalamique à la leptine et réduit l'hyperphagie et la prise de poids.

Dans leur ensemble, ces données révèlent un rôle de la prolifération cellulaire, dépendant du régime, dans la modulation de l'inflammation centrale et périphérique, et mettent en évidence l'importance de ces processus cellulaires dans l'obésité et les maladies métaboliques.

Dans leur ensemble, ces données révèlent un rôle de la prolifération cellulaire, dépendant du régime, dans la modulation de l'inflammation centrale et périphérique, et mettent en évidence l'importance de ces processus cellulaires dans l'obésité et les maladies métaboliques.



André C, Guzman-Quevedo O, Rey C, Rémus-Borel J, Clark S, Castellanos-Jankiewicz A, Ladeveze E, Leste-Lasserre T, Nadjar A, Abrous DN, Laye S, Cota D. Inhibiting Microglia Expansion Prevents Diet-induced Hypothalamic and Peripheral Inflammation. **Diabetes**. Nov 30. pii: db160586, 2016.

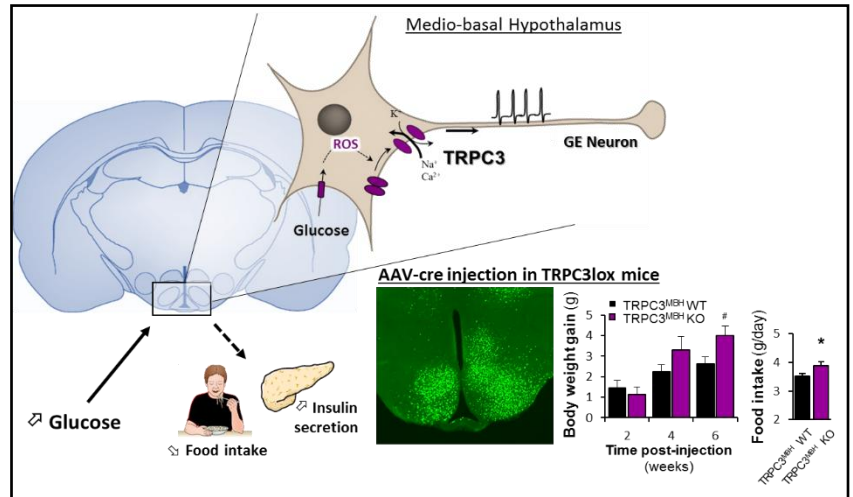
Obesity and inflammation: is it all in the head?

Cell proliferation and neuroinflammation, particularly within the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus, have been proposed to play a role in the pathogenesis of obesity. Whether and how diets with different quantity and quality of macronutrients may affect these cellular processes is poorly understood. In this study, recently published in *Diabetes* (1), we used mice to investigate whether the intertwining between cell proliferation and neuroinflammation may be important in determining behavioral and metabolic responses associated with the consumption of a high saturated fat, high carbohydrate diet (HFD), which classically leads to obesity. Our data demonstrate that cell proliferation in the ARC of the hypothalamus depends upon the type of diet consumed and that exposure to a HFD for a short period of time increases cell proliferation, resulting in microglia expansion. Conversely, pharmacological blockade of cell proliferation using the antimitotic drug arabinofuranosyl cytidine (AraC) prevents both hypothalamic and peripheral inflammation, restores hypothalamic leptin sensitivity and blunts hyperphagia and body weight gain.

Collectively, these data reveal a diet-dependent role of cell proliferation in the modulation of both central and peripheral inflammation, highlighting the relevance of this cellular process in obesity and metabolic disease.

Détection cérébrale du glucose: un nouveau mécanisme au-delà de l'implication des canaux K_{ATP}

Le cerveau, et plus particulièrement l'hypothalamus, est capable de détecter des variations de la glycémie grâce à la présence de neurones spécialisés dits « gluco-sensibles ». Parmi-eux, les neurones « gluco-excités » (neurones GE), activés par une augmentation de la concentration en glucose, sont impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que l'inhibition de la prise alimentaire, la sécrétion d'insuline ou l'inhibition de la production hépatique de glucose. Connaissant l'importance des canaux ioniques dans le contrôle de l'excitabilité des neurones, de nombreuses



études ont cherché à caractériser les canaux impliqués dans l'augmentation de l'activité électrique des neurones gluco-excités. Jusqu'à présent, la majorité de ces études se sont inspirées des mécanismes de détection impliqués dans la sécrétion d'insuline en réponse au glucose des cellules-β du pancréas, considérées comme le *glucose-sensor* par excellence, et ont étudié l'implication des canaux K_{ATP} (potassiques ATP-dépendants). Même si leur rôle est indéniable, quelques travaux ont suggéré que d'autres canaux pouvaient être mis en jeu. Dans cette étude, nous montrons que les canaux de la famille des TRPC (transient receptor potential canonical type3), et plus particulièrement les canaux TRPC3, sont nécessaires à la détection du glucose par les neurones gluco-excités. Nous montrons également que les souris déficientes pour ce canal présentent une altération de la sécrétion d'insuline et de la prise alimentaire en réponse à l'augmentation de la concentration cérébrale en glucose. Enfin, l'inhibition de son expression uniquement au niveau hypothalamique induit une augmentation de la prise alimentaire associée à une augmentation du poids corporel, montrant l'importance de ce canal dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives quant à l'implication de ce canal dans la détection neuronale d'autres nutriments ou hormones et le développement de pathologies métaboliques.

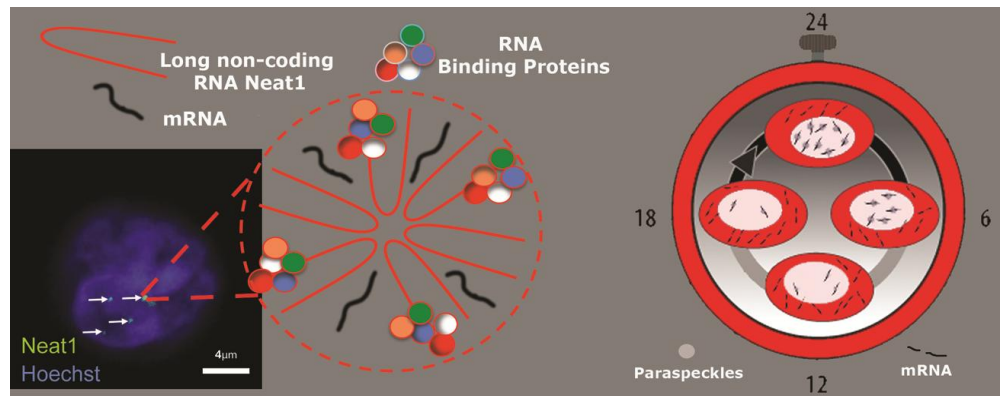
Chrétien C, Fenech C, Liénard F, Grall S, Chevalier C, Chaudy S, Brenachot X, Berges R, Louche K, Stark R, Nédélec E, Laderrière A, Andrews ZB, Benani A, Flockerzi V, Gascuel J, Hartmann J, Moro C, Birnbaumer L, Leloup C, Pénicaud L, Fioramonti X. Transient Receptor Potential Canonical 3 (TRPC3) Channels are Required for Hypothalamic Glucose Detection and Energy Homeostasis. **Diabetes** Nov 29. pii: db161114, 2016.

Brain glucose-sensing: a new mechanism beyond the involvement of K_{ATP} channels

The brain, and particularly the hypothalamus, is involved in the detection of changes in blood glucose level through the presence of specialized neurons called "glucose-sensing neurons". Among them, glucose-excited neurons are activated in response to increased glucose level. They have been shown to participate in the inhibition of food intake and hepatic glucose production and the stimulation of insulin secretion. Knowing the importance of ion channels in controlling neuronal excitability, a multitude of studies have focused on the identification of the channels responsible for nutrients or hormones sensing. The literature is full of articles showing the involvement of the ATP-dependent potassium (K_{ATP}) channels. However, even if their role is undeniable, we and others have pointed out that other channels might be involved. In this study, we show that channels of the TRPC family and more particularly the TRPC3 isoform is necessary for glucose detection by glucose-excited neurons. We also found that the anorectic effect of intracerebroventricular glucose and the insulin secretory response to intracarotid glucose injection are blunted in TRPC3-deficient mice. Finally, the inhibition of TRPC3 expression only in the hypothalamus increases food intake and body weight showing the importance of this channel in the regulation of energy homeostasis. These data open new perspectives in the involvement of this channel in the sensing of other nutrients or hormones and the development of metabolic disorders.

Des corps nucléaires qui font rythmer l'expression des gènes sur 24 heures

Les êtres vivants ont développé des horloges circadiennes endogènes pour s'adapter aux fluctuations de leur environnement. Chez les mammifères, une horloge principale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques, synchronise de multiples oscillateurs centraux et périphériques. Ce système coordonné permet de



générer une rythmicité des fonctions biologiques, laquelle repose en partie sur la rythmicité d'expression d'ARNm au sein des cellules. Il est maintenant admis que la rythmicité de la majorité des ARNm ne repose pas sur une transcription rythmique puisque seulement 20% des ARNm rythmiques sont contrôlés au niveau transcriptionnel. Pourtant, les mécanismes rythmiques post-transcriptionnels sont largement méconnus. Nous avons caractérisé un de ces mécanismes qui implique des corps nucléaires appelés paraspeckles, constitués d'un long ARN non-codant, Nuclear-Enriched Abundant Transcript 1 (Neat1) qui sert de matrice à des protéines de liaison aux ARN. Nous avons montré, dans des cellules hypophysaires, que tous les composants des paraspeckles ainsi que leur nombre présentent une rythmicité circadienne, ce qui est également le cas dans les noyaux suprachiasmatiques. On sait que les paraspeckles peuvent entraîner une rétention nucléaire d'ARNm lorsque ceux-ci présentent dans leur région 3'-terminale des séquences répétées et inversées de type Alu (IRAlu) qui forment des boucles d'ARN double brin. La liaison de ces boucles aux paraspeckles va empêcher l'export cytoplasmique de ces ARNm et permettre dès lors le contrôle de leur niveau d'expression. Nous avons montré que l'insertion d'une séquence IRAlu dans la région 3'-terminale du gène rapporteur egfp, induit une rétention nucléaire rythmique de l'ARNm egfp associée à une expression cytoplasmique rythmique de la protéine EGFP. Grâce à une technique de « Neat1 RNA pull-down » nous avons isolé puis identifié l'ensemble des ARNm associés à Neat1. A partir d'exemples d'ARNm sélectionnés dans cette liste, nous avons montré que les ARNm associés à Neat1 ont une rétention nucléaire rythmique abolie après destruction des paraspeckles. Il apparaît donc que l'expression circadienne des paraspeckles, contrôle la rythmicité circadienne des ARNm par un mécanisme post-transcriptionnel.

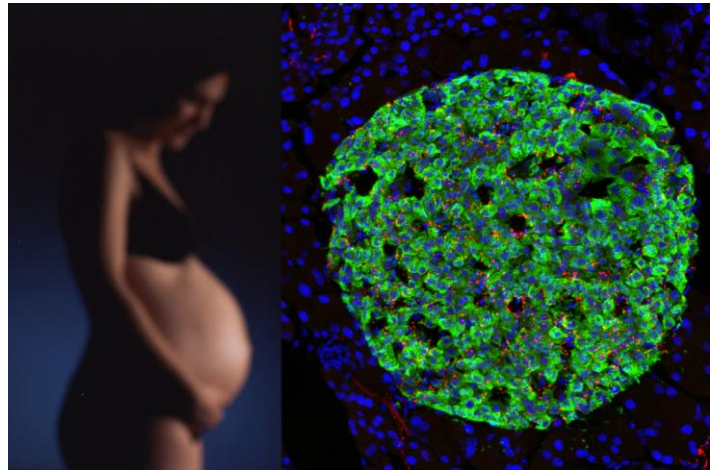
Torres M, Becquet D, Blanchard MP, Guillen S, Boyer B, Moreno M, Franc JL, François-Bellan AM Circadian RNA expression elicited by 3'-UTR IRAlu-paraspeckle associated elements. *Elife*. Jul 21;5. pii: e14837, 2016

Nuclear bodies driving the rhythmic expression of genes over 24 hours

To adapt to the fluctuations of the environment, living organisms have developed an endogenous clock organized in mammals around a major element located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus which synchronize numerous central and peripheral oscillators whose coordinated functioning allows to generate rhythms of biological functions which is based in part on rhythmic expression of mRNA within the cells. It is now known that mRNA rhythms are not mainly based on rhythmic transcription since only 20% of rhythmic mRNAs are controlled at the transcriptional level. However, rhythmic mechanisms that occur after transcription are largely unknown. We characterized one of these post-transcriptional mechanisms allowing the rhythmic expression of mRNA. This mechanism involves nuclear bodies called paraspeckles which consist of a long non-coding RNA, Nuclear-Enriched Abundant Transcript 1 (Neat1) which serves as a scaffold for RNA binding proteins. We have shown in pituitary cells, that all paraspeckle components as well as the number of these paraspeckles exhibit a circadian expression pattern, which is also the case in the central hypothalamic clock. Paraspeckles are known to retain in the nucleus, mRNA containing in their 3'-UTR inverted repeats of Alu sequences (IRAlu) which form hairpin structures. Binding of these structures to paraspeckles prevents cytoplasmic export of mRNAs and thus allows the control of gene expression levels. We showed that the insertion of an IRAlu sequence in the 3'UTR region of the reporter gene egfp induces a rhythmic nuclear retention of egfp mRNA associated with rhythmic cytoplasmic expression of the EGFP protein. Using a "Neat1 RNA pull-down" technique, we isolated and identified after RNA sequencing, the set of mRNAs associated with Neat1. From examples of mRNAs selected from this list, we showed that Neat1-associated mRNAs lose their rhythmic nuclear retention after paraspeckle destruction. Thanks to their circadian expression, paraspeckles can therefore control the circadian expression of the target mRNAs at post-transcriptional level.

La leptine prénatale pourrait prédisposer les enfants au diabète

Le contrôle de la glycémie et de la sécrétion d'insuline est placé en partie sous un double contrôle : d'une part, celui du système nerveux autonome qui innerve les îlots beta du pancréas en charge de produire l'insuline ; d'autre part, celui de la leptine, sécrétée par les cellules graisseuses. Nos travaux viennent de démontrer une interaction entre ces deux systèmes : chez la souris, le développement prénatal de l'innervation du pancréas par le système nerveux parasympathique est influencé par la leptine sécrétée pendant la grossesse. Chez la souris génétiquement déficiente en leptine, la densité de l'innervation cholinergique des îlots de Langerhans est supérieure à celle des souris normales. De plus, l'injection d'une dose unique de leptine au 12^{ème} jour de vie embryonnaire directement dans le cerveau des fœtus a un effet inhibiteur permanent sur l'innervation du pancréas par le système parasympathique avec des répercussions délétères à long-terme sur l'homéostasie glucidique, par rapport aux souris normales ou génétiquement déficientes en leptine injectées avec une solution contrôle. Ces résultats indiquent que si les niveaux de leptine sont anormalement élevés durant la période fœtale, la croissance des axones qui relie le système nerveux parasympathique du tronc cérébral au pancréas endocrine est amoindrie et le contrôle de la glycémie perturbé. Si ces données sont transposables à l'Homme, elles pourraient expliquer pourquoi les enfants nés de mères en surpoids ou obèses, et qui présentent une hyperleptinémie précoce, ont un risque accru de développer un diabète de type 2 lors de leur croissance ou de leur vie adulte.



Croizier SM, Prevot V, Bouret SG. Leptin controls parasympathetic wiring of the pancreas during embryonic life. Cell Reports 15: 36-44, 2016.

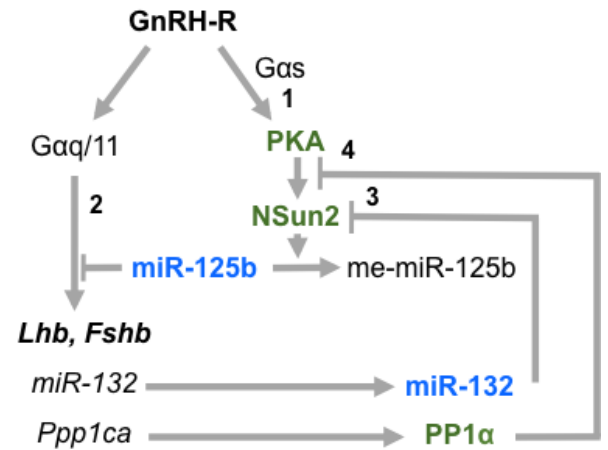
Presence of leptin at a key developmental period may point to origin of type 2 diabetes in kids

The autonomic nervous system, made up of sympathetic and parasympathetic branches, is essential for the regulation of blood glucose levels by directly controlling insulin secretion by the pancreas. Insulin secretion and blood glucose levels are also regulated by hormonal factors, including leptin, and dysregulation of pancreatic function and insulin secretion is a hallmark of diabetes. A recent study published in *Cell Reports* shows that the presence of leptin at a key developmental period inhibits the prenatal development of neuronal connections between the parasympathetic nervous system and the pancreas. This study reports that exposure of the embryonic mouse brain to leptin, at embryonic day 12, resulted in permanent reduction in the growth of cholinergic axonal projections from the brain stem to insulin-producing beta cells in the pancreas. This breakdown in communication between the autonomic nervous system and the pancreas also resulted in impaired glucose regulation in the adult mouse. This work reveals an unanticipated regulatory role of leptin on the parasympathetic nervous system during embryonic development, which may have important implications for understanding the early mechanisms that contribute to diabetes especially in children of obese mothers.

MicroARN et inactivation de la fonction gonadotrope hypophysaire

La GnRH hypothalamique stimule la production des hormones gonadotropes hypophysaires LH et FSH qui régulent le fonctionnement des ovaires et testicules. Du fait d'une structure atypique du récepteur mammalien de la GnRH, cette stimulation n'est pas soumise aux mécanismes classiques de désensibilisation. Pourtant, une exposition prolongée à la GnRH conduit rapidement à un arrêt de la production des hormones gonadotropes, un phénomène utilisé en médecine pour réduire de façon réversible la production de stéroïdes sexuels. Nos travaux révèlent un mécanisme original responsable de cette désensibilisation, faisant intervenir une boucle de régulation entre deux miARN.

L'action stimulante de la GnRH sur la production des hormones gonadotropes nécessite la levée d'un blocage exercé par miR-125b sur plusieurs acteurs de la voie de signalisation couplée à la protéine Gαq/11 (voir Figure). Dans un premier temps, le couplage du récepteur de la GnRH à la protéine Gαs (1) permet l'activation de la protéine kinase A (PKA) induisant celle de la méthyl-transférase NSun2, et ainsi la méthylation et la diminution cellulaire de miR-125b. La baisse de miR-125b permet alors l'activation de la voie Gαq/11 par la GnRH (2) et l'augmentation de l'expression des hormones gonadotropes LH et FSH, d'un autre miRNA, miR-132 et de la sous-unité catalytique de la phosphatase PP1. En retour, miR-132 inhibe la production de NSun2 (3) dont l'activité est également diminuée sous l'effet de la PP1. Ces deux actions contribuent au retour de miR-125b à son niveau d'équilibre, inhibiteur, et à la diminution de la production des hormones gonadotropes, ainsi que celle de miR-132 et de PP1. Nous démontrons ainsi l'existence d'une boucle de rétroaction originale entre deux miARN, miR-125b et miR-132, mettant en jeu des facteurs ubiquistes, PKA, NSun2 et PP1CA. Cette boucle de régulation tend à ramener miR-125b et miR-132 à leur valeur d'équilibre, conduisant à la désensibilisation de la cellule gonadotrope à une activation prolongée par la GnRH. Le caractère ubiquiste des acteurs de cette boucle suggère qu'elle pourrait être impliquée dans d'autres types cellulaires, notamment neuronaux.



J Lannes, D L'hôte, A Fernandez-Vega, G Garrel, JN Laverrière, J Cohen-Tannoudji, B Quérat. A regulatory loop between miR-132 and miR-125b involved in gonadotrope cells desensitization to GnRH. **Scientific Reports** 6: 31563, 2016.

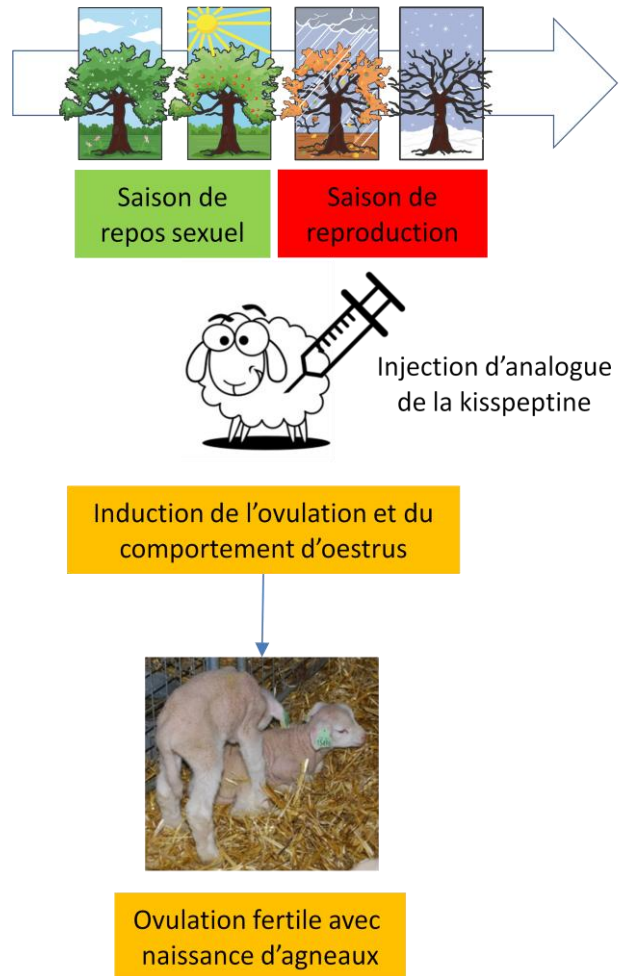
MicroRNA and inactivation of pituitary gonadotrope function

GnRH is the main activator of the pituitary gonadotropins, LH and FSH. Here we investigated the contribution of microRNAs in the mechanism of gonadotrope cells desensitization to sustained GnRH exposure. We show that miR-125b has a silencing effect on Gαq/11- but not Gαs-mediated signalling. Upon continuous GnRH stimulation, the Gαs-mediated activation of PKA (1) phosphorylates the methyl-transferase NSun2, leading to down-regulation of miR-125b. This allows the Gαq/11-mediated stimulation of expression of the gonadotropins, miR-132 and the PP1α catalytic subunit (2). PP1 then dephosphorylates NSun2 (4) which level is concomitantly reduced by a miR-132-mediated repression (3). Both effects contribute to restore miR-125b level, resulting in desensitization to GnRH. Overall, this study reveals that desensitization of gonadotrope cells to sustained GnRH stimulation relies on an original regulatory loop between miR-132 and miR-125b involving ubiquitously expressed PKA, NSun2 and PP1. Deregulation of this loop might be responsible for the inverted dynamics of these two miRNAs reported in several neuronal pathologies.

Analogues de la Kisspeptine: vers une reproduction à la carte

La maîtrise de la reproduction est un enjeu d'envergure en clinique ainsi qu'en élevage. Chez les mammifères, le neuropeptide Kisspeptine (Kp) joue un rôle central dans la reproduction. Chez la brebis, une perfusion intraveineuse de Kp induit l'ovulation. Néanmoins, la demi-vie extrêmement courte de la Kp est un obstacle à son utilisation aussi bien en élevage qu'en médecine humaine.

Pour résoudre ce problème, grâce à une approche de chimie médicinale, nous avons développé des analogues de la Kp avec une demi-vie accrue. Après un pré-traitement avec un progestagène, une seule injection intramusculaire du meilleur analogue (C6) induit des ovulations synchrones aussi bien en saison de reproduction qu'en saison de repos sexuel. En présence du mâle, les brebis traitées montrent un comportement sexuel et un taux de gestation ainsi qu'une prolificité satisfaisantes. Par ailleurs nous avons aussi montré que, chez la souris femelle pré-pubère, l'injection quotidienne de C6 pendant 5 jours avance significativement la puberté. Ces résultats fournissent une solide preuve de concept du potentiel des analogues de la Kp pour maîtriser différents aspects de la reproduction.



*Decourt C., Robert V., Anger K., Galibert M., Madinier J.-B., Liu X., Dardente H., Lomet D., Delmas A.F., Caraty A., Herbison A.E., Anderson G.M., Aucagne V. Beltramo M. A synthetic kisspeptin analog that triggers ovulation and advances puberty **Scientific Reports**, 6: 26908, 2016.*

Towards a reproduction à la carte with kisspeptin analogs

Reproduction management is an important issue in clinic and farming. In mammals, the neuropeptide kisspeptin (Kp) plays a pivotal role in reproduction control. In the ewe, intravenous Kp perfusion triggers ovulation. However, the extremely short half-life of Kp is an obstacle to its widespread use.

To solve this problem we used a medicinal chemistry approach to create Kp analogs with longer half-life. In ewes, following progestogen pretreatment, a single intramuscular injection of the best analogue (C6) elicits synchronous ovulation in both breeding and non breeding seasons. In the presence of a ram, treated ewes display adequate sexual behaviors, leading to pregnancy. Furthermore, daily injection of C6 for 5 days in prepubertal female mice significantly advances puberty onset. These data provide proof-of-concept that Kp analogues are powerful tools to manage various aspects of reproduction.

Equipe à l'honneur

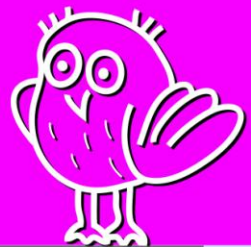
-Paolo GIACOBINI, CR1 INSERM

leader de l'équipe «**Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine** », Inserm U1172, à Lille a obtenu en décembre 2016 une **ERC consolidator grant** sur le projet :

Extra-gonadal roles of Anti-Mullerian Hormone in the aetiology of polycystic ovary syndrome: the domino effect to reproductive neuroendocrine dysfunctions.



Dijon 2017



SOCIÉTÉ DE NEUROENDOCRINOLOGIE

42^{ème} colloque de la Société de Neuroendocrinologie
Dijon / France 18 / 21 Septembre 2017



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



UBFC



UNIVERSITÉ
BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

