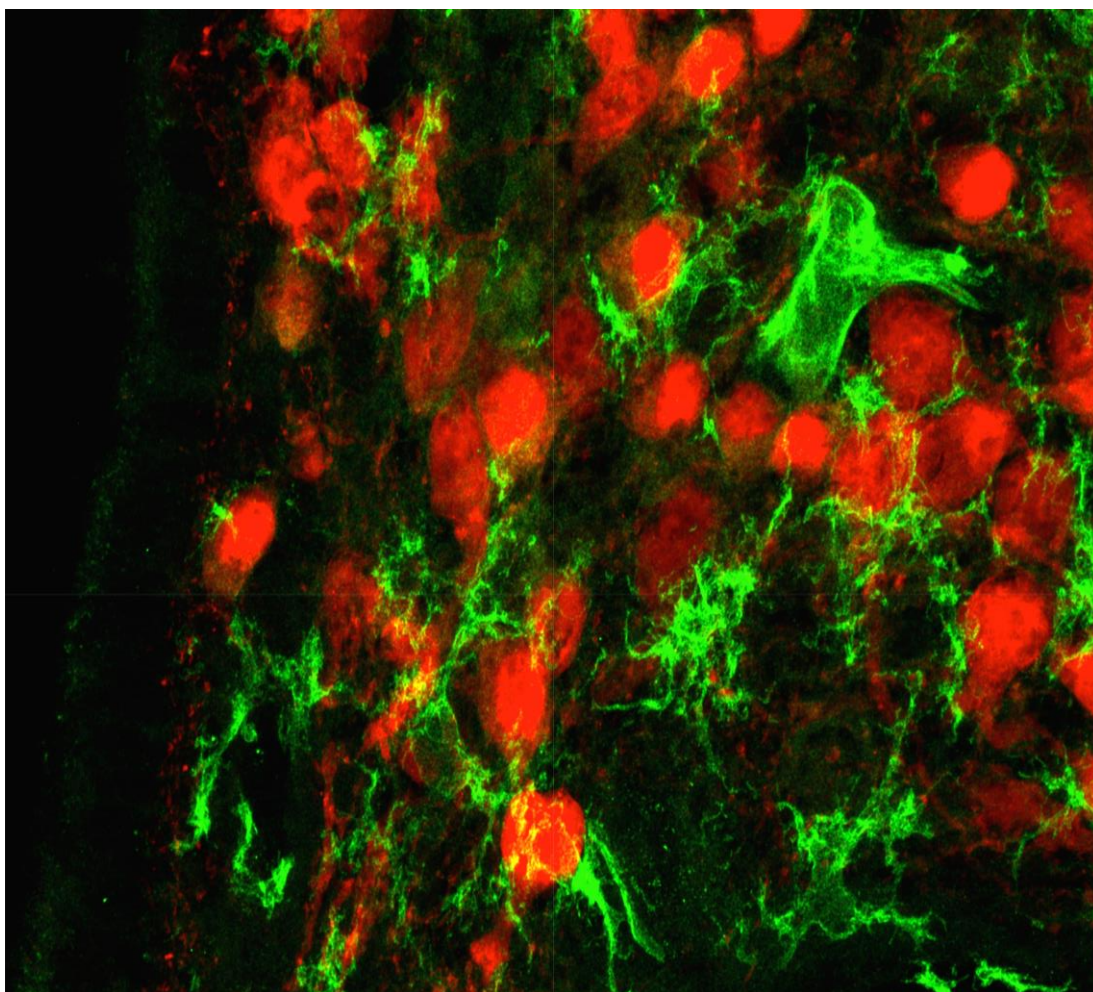


SNE Currents 2020



Coupe frontale de cerveau de souris au niveau du troisième ventricule. Astrocytes hypothalamiques exprimant le gène rapporteur mCitrine (vert) enveloppant les neurones à POMC exprimant le gène rapporteur TdTomato (rouge). Frontal section of a mouse brain at the level of the third ventricle. Hypothalamic astrocytes (in green from mCitrine gene) surrounding POMC neurons (in red from TdTomato gene). **Nuzzaci D, Cansell C, Liénard F, Nédélec E, Ben Fradj S, Castel J, Foppen E, Denis R, Grouselle D, Laderrière A, Lemoine A, Mathou A, Tolle V, Heurtaux T, Fioramonti X, Audinat E, Pénicaud L, Nahon JL, Rovère C, Benani A.** Postprandial hyperglycemia stimulates neuroglial plasticity in hypothalamic POMC neurons after a balanced meal. *Cell Reports*, 2020, Mar 3;30(9):3067-3078.e5

A summary of breakthroughs
in French Neuroendocrinology in 2020
<https://www.societe-neuroendocrinologie.fr>



Scientific Committee of 2021 French Society of Neuroendocrinology

Nicolas de Roux (Paris)	President
Laurence Dufourny (Tours)	Secretary
Alexandre Benani (Dijon)	Treasurer

Youssef Anouar (Rouen)	President elect
Hervé Tostivint (Paris)	Secretary elect
Ariane Sharif (Lille)	Treasurer elect

Arnaud Nicot (Nantes)
Hélène Hardin-Pouzet (Paris)
Nathalie Guérineau (Montpellier)
Laurent Givalois (Montpellier)
Xavier Fioramonti (Bordeaux)
Didier Vieau (Lille)
Amandine Gautier-Stein (Lyon)
Fanny Langlet (Lausanne)
Charlotte Cornil (Liège)
Rachida Guennoun (Paris)
Maité Montero-Hadjaje (Rouen)
Muriel Darnaudéry (Bordeaux)

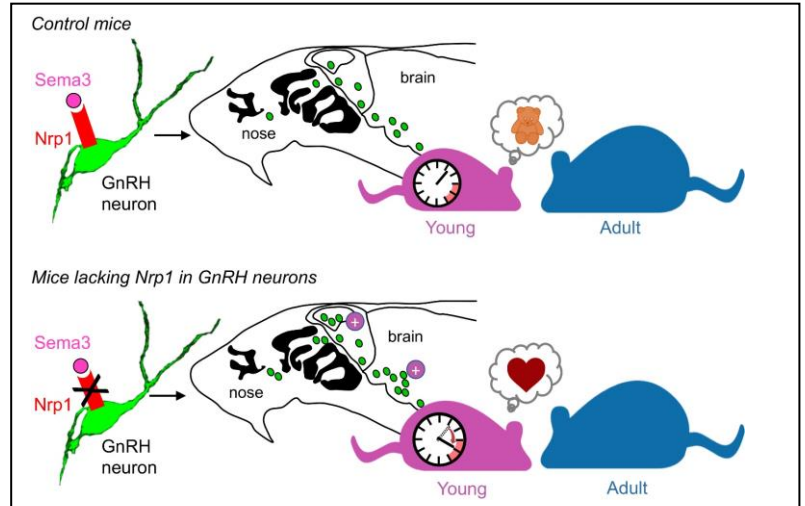
Nour Mimouni (Lille) Young scientist
Céline Cansell (Paris) Young scientist

List of selected papers

- Vanacker C, Trova S, Shruti S, Casoni F, Messina A, Croizier S, Malone S, Ternier G, Hanchate NK, Rasika S, Bouret S, Ciofi P, Giacobini P, Prevot P. Neuropilin-1 expression in GnRH neurons regulates prepubertal weight gain and sexual attraction. **EMBO J.** 2020 (39) e104633.
- Berland C, Montalban E, Perrin E, Di Miceli M, Nakamura Y, Martinat M, Sullivan M, Davis XS, Shenasa MA, Martin C, Tolu S, marti F, Caille S, Castel J, Perez S, Gravesen Salinas C, Morel C, Hecker-Sorensen J, Cadorm, Fioramonti X, Tschöp MH, Layé S, Venance L, Faure P, Hnasko TS, Small DM, Gangarossa G, Luquet SH. Circulating triglycerides gate dopamine associated behaviors through DRD2-expressing neurons. **Cell Metabolism** 2020 (31) 773-790.
- Adam N, Brusamonti L, Mhaouty-Kodja S. Exposure of adult female mice to low doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in an environmental phthalate mixture: Evaluation of reproductive behavior and underlying neural mechanisms. **Environ Health Perspect.** 2021;129(1):17008. doi: 10.1289/EHP7662.
- Park S, Jang A, Bouret SG. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. **PLoS Biology**, 2020, 18(3): e3000296
- Borie AM, Dromard Y, Guillon G, Olma A, Manning M, Muscatelli F, Desarménien MG, Jeanneteau F. Correction of vasopressin deficits in the lateral septum ameliorates social deficits of mouse autism model. **J Clin Invest** (2021) 131(2):e144450. doi: 10.1172/JCI144450
- Carmon O, Laguerre F, Riachy L, Delestre-Delacour C, Wang Q, Tanguy E, Jeandel L, Cartier D, Thahouly T, Haeberlé AM, Fouillen L, Rezazgui O, Schapman D, Haefelé A, Goumon Y, Galas L, Renard PY, Alexandre S, Vitale N, Anouar Y, Montero-Hadjadje M. Chromogranin A preferential interaction with Golgi phosphatidic acid induces membrane deformation and contributes to secretory granule biogenesis. **The FASEB Journal** 2020 (34) 6769-6790; doi.org/10.1096/fj.202000074R.
- Tanguy E, Costé de Bagneaux P, Kassas N, Ammar MR, Wang Q, Haeberlé AM, Raheirindratsara J, Fouillen L, Renard PY, Montero-Hadjadje M, Chasserot-Golaz S, Ory S, Gasman S, Bader MF, Vitale N. Mono- and poly-unsaturated phosphatidic acid regulate distinct steps of regulated exocytosis in neuroendocrine cells. **Cell Reports.** 2020;32(7):108026.
- Bolborea M, Pollatzek E, Benford H, Sotelo-Hitschfeld T, Dale N. Hypothalamic tanycytes generate acute hyperphagia through activation of the arcuate neuronal network. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2020;117(25):14473-14481
- Flahault A, Girault-Sotias PE, Keck M, Alvear-Perez R, De Mota N, Estéouille L, Ramanoudjame SM, Iturrioz X, Bonnet D, Llorens-Cortes C. A metabolically stable apelin-17 analog decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. **Nature Communications** 2021, 12(1):305. doi:10.1038/s41467-020-20560 y
- Nuzzaci D[#], Cansell C[#], Liénard F, Nédélec E, Ben Fradj S, Castel J, Foppen E, Denis R, Grouselle D, Laderrière A, Lemoine A, Mathou A, Tolle V, Heurtaux T, Fioramonti X, Audinat E, Pénicaud L, Nahon JL, Rovère C, Benani A (#co-author). Postprandial hyperglycemia stimulates neuroglial plasticity in hypothalamic POMC neurons after a balanced meal. **Cell Reports**, 2020; 30(9):3067-3078.e5
- Gervais M, Labouèbe G, Picard A, Thorens B, Croizier S. EphrinB1 modulates glutamatergic inputs into POMC-expressing progenitors and controls glucose homeostasis. **PLoS Biology**, 2020, 18(11):e3000680
- Messina A, Pulli K, Santini S, Acierno J, Käsäkoski J, Cassatella D, Xu C, Casoni F, Malone SA, Ternier G, Conte D, Sidis Y, Tommiska J, Vaaralahti K, Dwyer A, Gothilf Y, Merlo GR, Santoni F, Niederländer NJ, Giacobini P, Raivio T, Pitteloud N. **The American Journal of Human Genetics**, 2020 (106) 58-70.

Chimiotropisme et puberté précoce

La survie de l'espèce dépend de deux processus intimement liés : le fonctionnement correct du système reproductif, et l'équilibre entre les besoins énergétiques d'un individu et l'approvisionnement en sources d'énergie via l'alimentation. Ces deux processus sont régulés dans le cerveau par l'hypothalamus, qui produit des neurohormones pilotant diverses fonctions physiologiques. Parmi ces neurohormones, la GnRH contrôle non seulement la maturation et la fonction des gonades lors du développement postnatal conduisant à la puberté et à l'âge adulte, mais aussi l'attirance sexuelle. La survenue de la puberté, pour laquelle une activité mature des neurones à GnRH est nécessaire, a depuis longtemps été considérée comme étant déclenchée par une accélération de la croissance juste avant la puberté chez l'enfant. Générés dans l'épithélium nasal lors du développement, les neurones à GnRH migrent vers leur destination dans l'hypothalamus pendant la vie fœtale. Ils sont guidés dans leur périple par des signaux moléculaires dont la Semaphorine-3A, et expriment son récepteur, la Neuropiline-1. Nous avons montré qu'en perturbant ce processus par l'élimination génétique de la Neuropiline-1 dans ces neurones chez la souris, leur nombre et leur migration vers l'hypothalamus mais aussi le bulbe olfactif accessoire, impliqué dans la perception des odeurs sexuelles, sont augmentés, avec un éventail de conséquences pour le déroulé de la puberté. Ainsi, nous montrons qu'à l'encontre du dogme actuel, une maturation précoce de l'activité des neurones à GnRH dans le cerveau de souris infantiles est associée à une augmentation de la prise de poids chez la femelle après le sevrage, une attirance précoce pour des odeurs du sexe opposé, et enfin le déclenchement d'une puberté précoce.



L'ensemble de ces résultats suggère que ce sont les neurones à GnRH eux-mêmes qui jouent le rôle du chef d'orchestre lors du déroulé de la puberté, y compris en régulant la croissance corporelle nécessaire pour la reproduction ainsi que le déclenchement des signaux de maturité ou d'attirance sexuelles et leur perception. Cette prise de conscience pourrait améliorer la prise en charge de la puberté précoce chez l'enfant.

Vanacker C, Trova S, Shruti S, Casoni F, Messina A, Croizier S, Malone S, Ternier G, Hanchate NK, Rasika S, Bouret S, Ciofi P, Giacobini P, Prevot P. *Neuropilin-1 expression in GnRH neurons regulates prepubertal weight gain and sexual attraction. EMBO J. 2020 (39) e104633.*

Chemotropism and precocious puberty

The survival of the species depends on two closely interlinked processes: the correct functioning of the reproductive system, and the balance between the energy needs of an individual and the supply of energy sources through feeding. These two processes are regulated at the level of the brain by the hypothalamus, which produces neurohormones that control various physiological functions. Among these neurohormones, GnRH controls not only the maturation and function reproductive organs, including the ovaries and the testes, during puberty and in adulthood, but also sexual attraction. The onset of puberty, for which the mature activity of GnRH neurons is necessary, has long been thought to be triggered by an acceleration in growth that occurs just before puberty in children. Generated in the nasal epithelium during development, GnRH neurons migrate to their destination in the hypothalamus during fetal life. They are guided on this journey by molecular signals such as Semaphorin-3A, and express its receptor, Neuropilin-1. We have shown that the perturbation of this process by genetically deleting Neuropilin-1 in these neurons in mice leads to an increase in the number and migration of these neurons to the hypothalamus as well as to the accessory olfactory bulb, which is involved in the perception of sexual odors, with a range of consequences for the course of puberty. Thus we show that contrary to current dogma, the early maturation of the activity of GnRH neurons in the brain of infantile mice is associated with an increase in weight gain in females after weaning, early attraction to odors of the opposite sex, and finally to the precocious onset of puberty. Together, these results suggest that GnRH neurons themselves play the master role in the events leading up to puberty, including the regulation of the body growth necessary for reproduction as well as the triggering of signals of sexual maturity or attraction and their perception. Understanding this process is thus of primordial importance for the appropriate care and treatment of children undergoing precocious puberty.

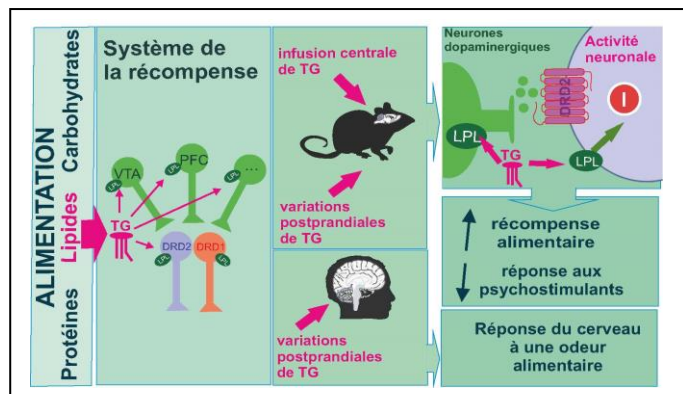
Les lipides nutritionnels : des modulateurs du système de récompense

A la faveur d'un repas, l'intestin libère dans la circulation des particules riches en triglycérides (TG) qui sont ensuite hydrolysés par les tissus, notamment via l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) qui permet le catabolisme des TG en acides gras, une étape nécessaire à leur oxydation par la cellule. Dans le cerveau, les neurones qui libèrent et répondent à la dopamine (DA) expriment de manière assez spécifique la LPL. La libération de DA par les neurones de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et son action dans le striatum (STR) est un mécanisme clé dans le codage des propriétés renforçatrices, i.e. le plaisir associé à la nourriture. Ainsi l'expression de la LPL dans le circuit à la DA, dit « de récompense », suggère que les TG circulant pourraient agir sur ces neurones comme un signal permettant de moduler l'activité neuronale de ces neurones et donc les aspects cognitifs et renforçateurs associés à la nourriture.

Nous avons montré que les TG, en atteignant les structures centrales du réseau à la DA, agissent au niveau central comme un renforçateur positif notamment dans un test de préférence de place et module les réponses cellulaires et comportementales aux drogues psychotropes comme l'amphétamine. Nous avons montré que cette réponse était principalement médiée par les neurones dopaminocéphiques du striatum exprimant le récepteur de type 2 à la DA (DRD2).

Nous avons de plus confirmé que la détection des TG par la LPL au niveau de la VTA et du STR était en partie responsable de ce phénomène. *Ex vivo*, à travers des approches d'électrophysiologie sur tranche, et *in vivo*, en imageant l'activité calcique des neurones DRD2 dans le STR, nous avons aussi démontré un effet direct des TG sur l'activité de ces mêmes neurones. Nous avons pu compléter cette étude en montrant que chez l'homme, l'activité du cortex préfrontal - une des régions du circuit de la récompense qui fait le lien entre l'odeur de la nourriture - est corrélée à l'augmentation des TG post-prandiaux et répond de manière opposée à une odeur alimentaire selon la présence ou l'absence d'un polymorphisme génétique connue pour affecter la signalisation DRD2 chez l'homme.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les lipides nutritionnels circulants peuvent, chez l'homme comme chez le rongeur, agir « directement » sur les zones du cerveau impliquées dans la « récompense » associée à la nourriture et ainsi participer à la régulation physiologique des comportements alimentaires mais être aussi impliqués dans les comportements alimentaires compulsifs associés aux nourritures riches en graisse.



Berland C, Montalban E, Perrin E...Small DM, Gangarossa G, Luquet SH. Circulating triglycerides gate dopamine associated behaviors through DRD2-expressing neurons. *Cell Metabolism* 2020 (31) 773-790.

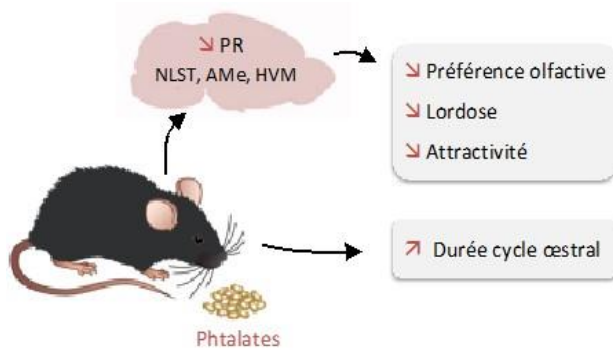
Nutritional lipids: modulators of the reward circuits

After a meal, the gut packages and releases Triglyceride (TG)-rich particles that will be hydrolysed by tissues through the action of the lipoprotein lipase (LPL), an enzyme which catabolizes TG into free fatty acids, a necessary step for cell lipid oxidation. In the brain, the neurons that release or respond to dopamine (DA) express the LPL. The release of DA by ventral tegmental area (VTA) and its synaptic action into the striatum (STR) is a key mechanism to encode the rewarding and reinforcing aspects of food. Therefore, the presence of LPL onto DA neurons of the "reward circuit" suggests a possible role for circulating TG as regulatory signals to modulate neuronal activity and the subsequent cognitive and reinforcing aspects of food. We demonstrated that circulating TG, once reaching the central DA circuit, act as reinforcing signals as assessed in the conditioned place preference test, and control cellular and behavioral responses to psychotropic drugs such as amphetamine. In addition, we found that this response primarily involved dopaminocceptive neurons that expressed the DA receptor type 2 (DRD2). We further confirmed that central TG sensing is mediated - at least in part - by LPL activity in the VTA and STR. Taking advantage of *ex vivo* patch-clamp electrophysiology and *in vivo* calcium imaging of DRD2-expressing neurons, we also highlighted a direct action of TG onto the activity of DRD2-neurons.

In addition, we complemented this study by showing that, in humans, the activity of the prefrontal cortex - a brain region involved in integrating food-related cues - is correlated with postprandial increase in TG and responds to food-related cues in an opposite manner according to the presence or absence of a genetic trait that is known to affect DRD2-coupled signaling in humans. Altogether, these results suggest that circulating nutritional lipids could, in both humans and rodents, directly act onto brain structures regulating food-associated rewards and as such be instrumental in the physiological regulation of feeding behavior but also in contributing to compulsive behaviors associated with diets rich in lipids.

Perturbation des comportements de reproduction par l'exposition à de faibles doses de phtalates : Les femelles plus vulnérables que les mâles

Les phtalates sont des polluants organiques ubiquitaires, en raison de leur grande utilisation dans l'industrie plastique. Le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) est le plus abondant dans l'environnement, mais d'autres phtalates sont également présents. Nous avons précédemment montré que l'exposition de souris mâles adultes à de faibles doses de DEHP perturbe leur comportement sexuel, probablement en raison de la diminution de l'expression du récepteur neural des androgènes, sans changement de l'intégrité de l'axe gonadotrope (Dombret et al. 2017). Dans cette étude, des souris femelles adultes ont été oralement exposées de façon chronique à des doses de l'ordre de l'exposition environnementale de DEHP seul ou en mélange de phtalates. Les analyses effectuées, après normalisation des niveaux d'œstradiol et de progestérone, montrent que les femelles exposées au DEHP seul ou en mélange de phtalates attirent moins les mâles. Ceux-ci passent moins de temps à interagir avec elles ou à renifler leur urine, et émettent moins de vocalisations ultrasonores en leur présence. De plus, la préférence olfactive naturelle des femelles pour les mâles et le coefficient de lordose – témoin de la réceptivité sexuelle des femelles – sont fortement altérés chez les femelles exposées. Ces modifications comportementales sont associées à une diminution du nombre de neurones exprimant le récepteur de la progestérone, sans effet sur ceux exprimant le récepteur des œstrogènes α , dans les régions clés pour l'intégration des signaux olfactifs et la facilitation du comportement de lordose. Les femelles intactes exposées dans les mêmes conditions présentent un cycle œstral fortement perturbé, signe d'un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope. L'ensemble de ces résultats montre que les femelles sont plus vulnérables à l'exposition à des doses environnementales de phtalates, en comparaison avec les mâles. Ces effets sont pertinents pour d'autres espèces possédant des systèmes de régulation neuroendocrine similaires.



L'exposition orale de souris femelles à de faibles doses de phtalates entraîne une diminution de la préférence olfactive pour les mâles, du coefficient de lordose et de l'attractivité. Ces altérations sont associées à une diminution de l'expression du récepteur de la progestérone dans le noyau du lit de la strie terminale (NLST), l'amygdale médiane (AMe) et l'hypothalamus ventromédian (HVM). Les femelles exposées présentent également un allongement du cycle œstral.

Adam N, Brusamonti L, Mhaouty-Kodja S. Exposure of adult female mice to low doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in an environmental phthalate mixture: Evaluation of reproductive behavior and underlying neural mechanisms. *Environ Health Perspect.* 2021 Jan;129(1):17008. doi: 10.1289/EHP7662.

Disruption of reproductive behaviors by exposure to low doses of phthalates: Females more vulnerable than males

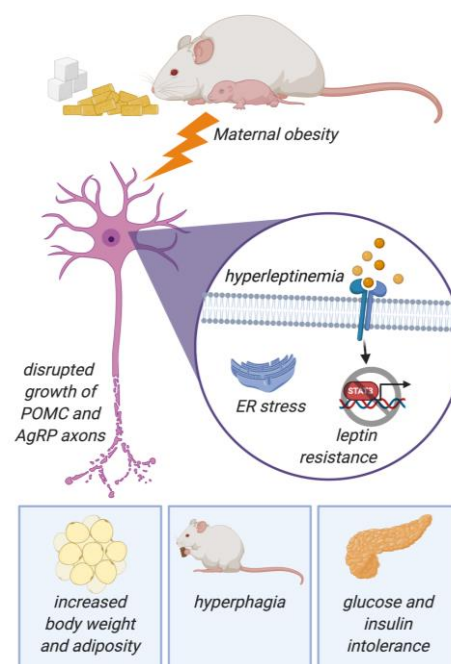
Phthalates are ubiquitous organic pollutants widely used in the plastic industry. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) is the most abundant in the environment, but other phthalates are also present. We have previously shown that exposure of adult male mice to low doses of DEHP disrupts their sexual behavior, probably due to a reduced expression of the neural androgen receptor, without any changes in the integrity of the gonadotropic axis.

In the present study, adult female mice were chronically exposed to doses in the environmental exposure range of DEHP alone or in a phthalate mixture. Analyses performed after normalization of estradiol and progesterone levels, show that females exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture are less attractive to males. Males spend less time interacting with exposed females or sniffing their urine, and emit less ultrasonic vocalizations in their presence. In addition, the natural olfactory preference of females towards males and the lordosis quotient - an indicator of female sexual receptivity - are strongly altered in exposed females. These behavioral changes are associated with a reduced number of neurons expressing the progesterone receptor in key regions for the integration of olfactory signals and the facilitation of lordosis behavior. Altogether, these results show that females are extremely vulnerable to exposure to environmental doses of phthalates compared to males. These effects are relevant for other species with similar neuroendocrine regulatory systems.

L'obésité maternelle induit des désordres métaboliques et neuro-développementaux chez la descendance via l'induction du stress du réticulum endoplasmique

L'obésité, notamment chez les enfants, est un problème de santé publique majeur. Des études épidémiologiques et expérimentales ont associé l'obésité maternelle à un risque augmenté de dysfonctionnements métaboliques chez la descendance. Cependant, les mécanismes sous-jacents à cette programmation nutritionnelle restent mal connus. Dans une étude récemment publiée dans *PLoS Biology*, Park et al. montrent qu'une alimentation riche en graisses et en sucres durant la grossesse et l'allaitement chez la souris entraîne, chez la descendance, des défauts de la mise en place des circuits neuronaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la balance énergétique (*i.e.*, les projections des neurones à pro-opiomélanocortine et agouti-related peptide/neuropeptide Y) ainsi qu'un surpoids et une intolérance au glucose à l'âge adulte. Ces perturbations sont associées à une induction du stress du réticulum endoplasmique, un mécanisme cellulaire récemment décrit pour être un nouvel acteur dans le développement de l'obésité. Les chaperones chimiques telles que TUDCA (tauroursodéoxycholate) sont couramment utilisées pour empêcher le mauvais repliement et l'agrégation des protéines et diminuer ainsi le stress du réticulum endoplasmique. En utilisant cette approche pharmacologique, les auteurs montrent qu'un traitement des souriceaux avec la TUDCA pendant la période néonatale améliore les problèmes métaboliques et neuro-développementaux observés chez les animaux nés de mères obèses. Ces effets bénéfiques du traitement néonatal avec la TUDCA semblent être véhiculés via une augmentation de la sensibilité des neurones hypothalamiques à la leptine, qui est une hormone connue pour jouer un rôle crucial dans le développement hypothalamique et la programmation métabolique.

Figure: L'obésité maternelle induit, chez la descendance, un stress du réticulum endoplasmique dans les neurones hypothalamiques engendrant un défaut du contrôle de la pousse axonale associé à un surpoids, une hyperphagie, et une intolérance au glucose. L'administration néonatale de TUDCA, qui inhibe le stress du réticulum endoplasmique, améliore les problèmes neuro-développementaux et métaboliques observés chez les animaux nés de mères obèses via une restauration de la sensibilité des neurones hypothalamiques à la leptine.



Park S, Jang A, Bouret SG. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. *PLoS Biology*, 18(3): e3000296, 2020

Maternal obesity causes metabolic and neurodevelopmental alterations in the offspring through the induction of ER stress

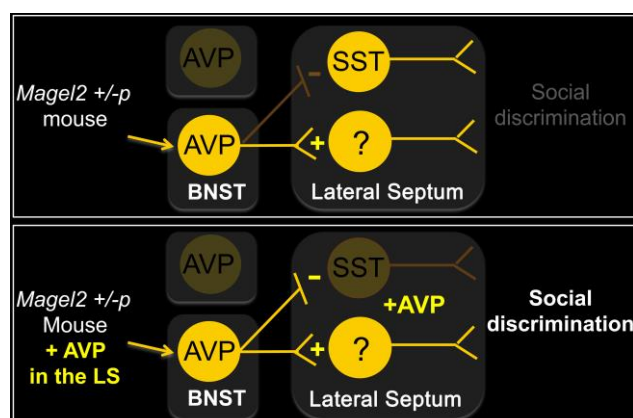
Obesity has reached alarming rates worldwide and is associated with several life-threatening conditions, such as hypertension and type 2 diabetes. Obesity among pregnant women is also at an all-time high, and it represents a significant risk factor for the development of metabolic diseases in the offspring. However, the mechanisms underlying this nutritional programming of obesity remain elusive. In a recent paper published in *PLoS Biology*, Park et al. show that a high-fat/high-sucrose diet during pregnancy and lactation in mice causes, in the offspring, alterations in the development of hypothalamic circuits that control energy balance, *i.e.*, axonal projections from pro-opiomelanocortin and agouti-related peptide/neuropeptide Y neurons. Mice born to obese dams are also overweight and display glucose intolerance. These neuroanatomical and physiological alterations are associated with an induction of endoplasmic reticulum (ER) stress, a cellular mechanism that has recently been linked with obesity development. Chemical chaperones, such as TUDCA (Tauroursodeoxycholate), are commonly used to alleviate ER stress by reducing protein misfolding and aggregation. Using this pharmacological approach, the authors show that neonatal treatment with TUDCA improves the metabolic and neurodevelopmental perturbations observed in the offspring of obese dams. These beneficial effects of neonatal TUDCA treatment appear to result from increased responsiveness of hypothalamic neurons of leptin, which is a hormone known to have important neurotrophic effects on hypothalamic feeding circuits.

Corriger un défaut vasopressinergique au niveau du septum latéral améliore les troubles sociaux dans un modèle murin d'autisme

Des mutations du gène du membre L2 de la famille MAGE (MAGEL2) sont observés dans les syndromes neurodéveloppementaux de Prader Willi et de Schaaf-Yang. Les adolescents et les adultes atteints de ces syndromes présentent couramment des déficits intellectuels et sociaux mais les mécanismes sous-tendant les risques d'autisme dans ces syndromes ne sont pas encore connus. Pour cette étude, nous nous sommes demandé si une déficience du gène *MAGEL2* altérerait les fonctions de la vasopressine et si un traitement à la vasopressine pourrait restaurer les troubles des comportements sociaux observés en l'absence du gène *MAGEL2*. Nous avons utilisé des outils optogénétiques et pharmacologiques pour caractériser les modifications du système vasopressinergique central observées chez les souris *Magel2*-KO et évaluer l'impact de la déficience en *Magel2* sur les fonctions neurophysiologiques et comportementales. Chez les souris *Magel2*-KO, nous avons trouvé que les neurones vasopressinergiques et leurs projections dans le septum latéral ne répondaient pas de manière appropriée à la nouveauté sociale engendrant des troubles de la discrimination sociale. D'un point de vue mécanistique, le manque de vasopressine empêche la désactivation des neurones à somatostatine du septum latéral, un phénomène qui prédit les déficits de discrimination sociale chez les animaux contrôles. Restaurer le contenu en vasopressine du septum par administration directe ou par stimulation optogénétique des axones des neurones à vasopressine désactive les neurones à somatostatine et améliore les troubles sociaux. Cette étude préclinique montre que la modulation par la vasopressine de l'activité des neurones du septum latéral est un élément clé de la pathophysiologie des troubles neurodéveloppementaux associés à des défauts du gène *MAGEL2*.

Figure: Contrairement aux souris sauvages qui exploitent des projections vasopressinergiques hypothalamiques pour désactiver les neurones somatostatine, les animaux mutés utilisent des projections du noyau du lit de la strie terminale (BNST). Cette voie est normalement activée dans un contexte d'aversion sociale, suggérant un déficit d'interprétation de la valence des stimuli sociaux. Ce déficit est lié au défaut anatomique de la voie hypothalamo-septale. Supplémenter le septum latéral en vasopressine permet de restaurer la désactivation des neurones SST et l'activation de neurones encore non-identifiés.

Borie AM, Dromard Y, Guillon G, Olma A, Manning M, Muscatelli F, Desarménien MG, Jeanneteau F. Correction of vasopressin deficits in the lateral septum ameliorates social deficits of mouse autism model. *J Clin Invest* (2021) 131(2):e144450. doi: 10.1172/JCI144450



Correction of vasopressin deficits in the lateral septum ameliorates social deficits of mouse autism model

Intellectual and social disabilities are common comorbidities in adolescents and adults with MAGE family member L2 (MAGEL2) gene deficiency characterizing the Prader-Willi and Schaaf-Yang neurodevelopmental syndromes. The cellular and molecular mechanisms underlying the risk for autism in these syndromes are not understood. We asked whether vasopressin functions are altered by MAGEL2 deficiency and whether a treatment with vasopressin could alleviate the disabilities of social behavior. We used *Magel2*-knockout mice (adult males) combined with optogenetic or pharmacological tools to characterize disease modifications in the vasopressinergic brain system and monitor its impact on neurophysiological and behavioral functions. We found that the activation of vasopressin neurons and projections in the lateral septum were inappropriate for performing a social habituation/discrimination task. Mechanistically, the lack of vasopressin impeded the deactivation of somatostatin neurons in the lateral septum, which predicted social discrimination deficits. Correction of vasopressin septal content by administration or optogenetic stimulation of projecting axons suppressed the activity of somatostatin neurons and ameliorated social behavior. This preclinical study identified vasopressin in the lateral septum as a key factor in the pathophysiology of *Magel2*-related neurodevelopmental syndromes.

L'interaction de la chromogranine A avec l'acide phosphatidique induit la déformation de la membrane de l'appareil de Golgi et contribue à la biogenèse des granules de sécrétion

La chromogranine A (CgA) est une glycoprotéine soluble impliquée dans la formation des granules de sécrétion, organites clés de la sécrétion hormonale au sein des cellules neuroendocrines. Notre étude démontre que, pour assurer ce rôle, la CgA interagit avec un phospholipide de la membrane golgienne, l'acide phosphatidique (PA). En effet, après l'identification des espèces de PA présentes à la membrane golgienne et granulaire, nous avons montré que la CgA interagit spécifiquement avec certaines de ces espèces et entraîne une réorganisation et une déformation de la membrane des liposomes dans lesquels ces espèces de PA ont été insérées. Nous avons ensuite identifié *in silico* un domaine potentiel d'interaction avec le PA au sein de la CgA. La délétion de cette région de la CgA a entraîné une altération de la biogenèse des granules de sécrétion dans les cellules neuroendocrines, effet reproduit par l'inhibition génétique et pharmacologique de la phospholipase D, enzyme impliquée dans la synthèse du PA. Ainsi, cette étude montre pour la première fois que la CgA possède un rôle pivot dans la sécrétion hormonale en régulant non seulement l'adressage des neurohormones mais également l'initiation de la biogenèse des granules de sécrétion *via* son interaction avec le PA synthétisé par la PLD au sein des cellules neuroendocrines. L'identification du PA membranaire en tant que partenaire direct de la CgA ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension des pathologies liées à une dérégulation de la neurosécrétion.

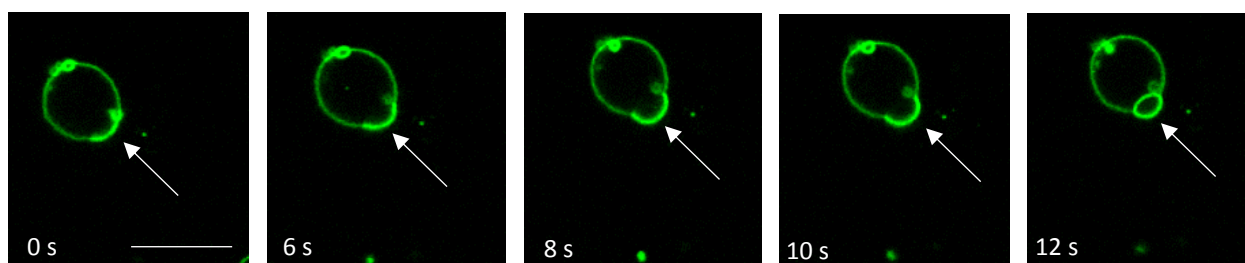


Figure : Time-lapse en microscopie confocale de la CgA provoquant la réorganisation et déformation de la membrane (flèche) d'un liposome géant contenant l'une des espèces de PA identifiée à la membrane golgienne, le PA 36:1. Barre d'échelle : 30 μ m.

Carmon O, Laguerre F, Riachy L, Delestre-Delacour C, Wang Q, Tanguy E, Jeandel L, Cartier D, Thahouly T, Haeblerlé AM, Fouillen L, Rezazgui O, Schapman D, Haefelé A, Goumon Y, Galas L, Renard PY, Alexandre S, Vitale N, Anouar Y, Montero-Hadjadje M. Chromogranin A preferential interaction with Golgi phosphatidic acid induces membrane deformation and contributes to secretory granule biogenesis. *The FASEB Journal* 2020; 34: 6769-6790; doi.org/10.1096/fj.202000074R.

Chromogranin A preferential interaction with Golgi phosphatidic acid induces membrane deformation and contributes to secretory granule biogenesis

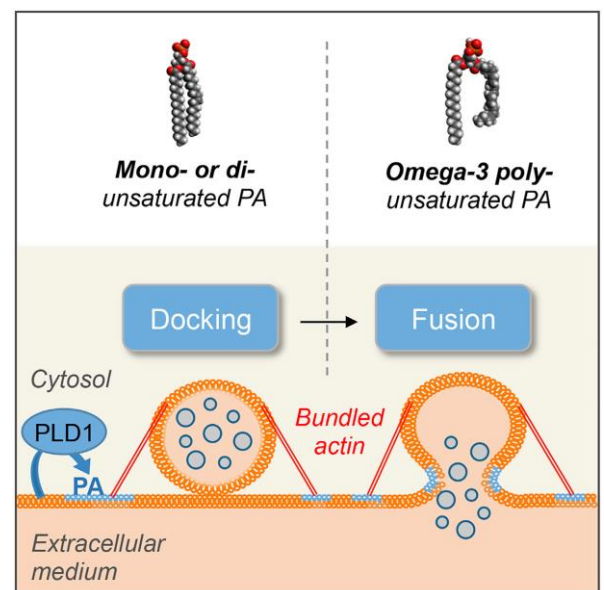
Chromogranin A (CgA) is a soluble glycoprotein involved in the biogenesis of secretory granules, which are key organelles of hormone secretion in neuroendocrine cells. Our study demonstrates that CgA interacts with a Golgi membrane phospholipid, the phosphatidic acid (PA), to ensure this role. Indeed, after PA species identification at Golgi and secretory granule membranes, we showed that CgA specifically interacts with some of these species and induces a remodelling and deformation of liposome membranes enriched with these PA species. Then, we identified *in silico* a potential interaction domain with PA within CgA. The deletion of this CgA region induced an alteration of secretory granule biogenesis in neuroendocrine cells, an effect mimicked by genetic and pharmacological inhibition of phospholipase D, an enzyme involved in PA synthesis. Thus, this study shows for the first time that CgA has a pivotal role in hormone secretion by regulating not only neurohormone sorting but also the initiation of secretory granule biogenesis through its interaction with PLD-derived PA in neuroendocrine cells. The identification of membrane PA as a direct partner of CgA opens up new perspectives in the understanding of diseases associated to deregulation of neurosecretion.

Des espèces mono- ou polyinsaturées d'acide phosphatidique influencent des étapes distinctes de l'exocytose régulée dans les cellules neuroendocrines

L'exocytose régulée est un processus cellulaire majeur, permettant notamment à des cellules sécrétrices de communiquer *via* la libération d'hormones ou de neurotransmetteurs, contenus dans des vésicules ou granules de sécrétion. Il apparaît maintenant que différents types de lipides membranaires sont produits durant l'exocytose pour favoriser la libération de ces substances médiatrices. Notre équipe a notamment montré que la synthèse d'acide phosphatidique (PA) par la phospholipase D1 (PLD1) est impliquée dans le relargage de catécholamines par les cellules chromaffines de la glande médullosurrénale suite à un stimulus de stress. Nous avons pu observer ensuite que l'inhibition de la PLD1 affectait différentes étapes de ce processus. En parallèle, nous avons réussi à identifier par spectrométrie de masse une quarantaine de sous-espèces de PA de type mono-, di-, ou polyinsaturées produites à la membrane plasmique durant l'exocytose. Cette étude a permis de révéler que les PA de type monoinsaturés contrôlent le nombre de granules de sécrétion qui s'arriment à la membrane plasmique, influençant ainsi la quantité de molécules libérées. Les formes polyinsaturées du PA quant à elles régulent la cinétique de libération en agissant sur la dernière étape de l'exocytose, la fusion des granules avec la membrane plasmique. Ainsi un apport de PA de type oméga-3 permet de restaurer la vitesse de libération des catécholamines lorsque l'activité de la PLD1 est inhibée. Ces travaux confirment alors le rôle bénéfique de ces formes lipidiques pour les systèmes nerveux et neuroendocrines et pourrait expliquer qu'une alimentation riche en acides gras oméga-3 contribue à prévenir le déclin cognitif lié à l'âge.

Figure : Après stimulation de l'exocytose, du PA est produit par la PLD1 dans la membrane plasmique à proximité des sites d'exocytose. Les formes majoritairement monoinsaturées de PA sont impliquées dans l'ancrage des granules et influencent le nombre de sites d'exocytose. Les formes polyinsaturées agissent plus tardivement et modulent l'ouverture du pore de fusion, en favorisant une libération rapide. On peut ainsi imaginer une localisation différentielle de ces sous-types de PA, soit associés aux faisceaux d'actine permettant d'arrimer les granules, soit au niveau du pore de fusion.

Tanguy E, Costé de Bagneaux P, Kassas N, Ammar MR, Wang Q, Haeberlé AM, Raheirindratsara J, Fouillen L, Renard PY, Montero-Hadjadje M, Chasserot-Golaz S, Ory S, Gasman S, Bader MF, Vitale N. Mono- and poly-unsaturated phosphatidic acid regulate distinct steps of regulated exocytosis in neuroendocrine cells. *Cell Reports*. 2020 Aug;32(7):108026.



Mono- or poly-unsaturated species of phosphatidic acid influence distinct stages of regulated exocytosis in neuroendocrine cells

Regulated exocytosis is a major cellular process allowing secretory cells to communicate by the release of hormones or neurotransmitters, contained in secretory vesicles or granules. It now appears obvious that different types of membrane lipids are produced during exocytosis to promote the release of these mediating substances. Our team has notably shown that the production of phosphatidic acid (PA) by phospholipase D1 (PLD1) is involved in the release of catecholamines by chromaffin cells of the adrenal medulla following a stress stimulus. We then observed that inhibition of PLD1 affected different stages of this process. At the same time, we succeeded in identifying by mass spectrometry around forty different mono-, di- or poly-unsaturated PA subspecies produced at the plasma membrane during exocytosis. This study revealed that mono-unsaturated PAs control the number of granules that dock to the plasma membrane, thus influencing the quantity of molecules released. Poly-unsaturated forms of PA, for their part, regulate the release kinetics by acting on the last step of exocytosis, the fusion of the granules with the plasma membrane. Accordingly, a supply of an omega-3 subtype of PA restored the rate of release of catecholamines when the activity of PLD1 was inhibited. This work therefore confirms the beneficial role of these lipids for the nervous and neuroendocrine systems and could explain that a diet enriched with omega-3 fatty acids helps to prevent age-related cognitive decline.

Les tanycytes de l'hypothalamus peuvent induire une hyperphagie aiguë en activant le réseau de neurones du noyau arqué.

Les tanycytes de l'hypothalamus sont un groupe de cellules gliales longeant la partie inféro-postérieure du troisième ventricule. Ces cellules sont capables de détecter dans le liquide céphalo-rachidien les nutriments, tel que le glucose, les acides aminés ou les acides gras libres. Nous avons démontré que la détection des nutriments dans le liquide céphalo-rachidien implique des vagues calciques, se propageant au niveau des corps cellulaires des tanycytes dans le mur ventriculaire de proche en proche et que ces mécanismes sont dépendants de la signalisation purinergique, en particulier de l'ATP. Dans ce travail, nous avons d'abord étudié la dynamique des vagues calciques à l'échelle cellulaire. Ceci a permis de mettre en évidence la propagation du signal d'un tanycyte à l'autre le long de leur extension podale. La question clef de ce travail a été de décrire et de comprendre le rôle des tanycytes dans la prise alimentaire. En utilisant des outils optogénétiques spécifiques des tanycytes, développés dans le laboratoire, nous avons pu mettre en évidence pour la première fois un lien fonctionnel entre les tanycytes et les neurones exprimant NPY (neuropeptide Y) et POMC (proopiomelanocortine), les acteurs principaux de la prise alimentaire. L'activation des tanycytes *ex vivo* induit des dépolarisations dans les neurones orexigéniques NPY et anorexigéniques POMC. Ces effets impliquent le relargage d'ATP sur ces neurones qui expriment leurs récepteurs purinergiques spécifiques. *In vivo*, l'activation des tanycytes par l'optogénétique induit une rapide augmentation de la prise alimentaire si celle-ci est faite lors de la phase inactive. Une restriction alimentaire de 16 heures abolit cet effet *in vivo*.

Ces travaux effectués lors de mon postdoctorat à l'Université de Warwick (Grande-Bretagne) sont les premiers travaux démontrant un lien entre les tanycytes et les neurones de la prise alimentaire de l'hypothalamus ainsi qu'un effet physiologique clair de ces cellules longtemps questionné.

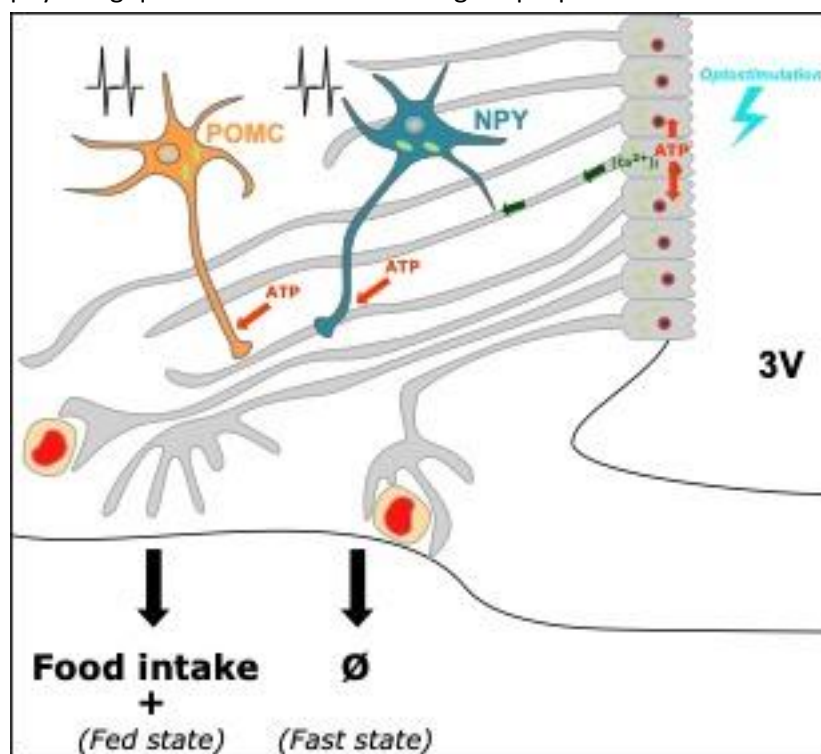


Figure : Le lien tanycytes-neurones est dépendant de la signalisation purinergique (ATP), induisant une variation des concentrations intracellulaires du calcium. L'ATP relargué au niveau des circuits orexigéniques et anorexigéniques de l'hypothalamus induit une hyperphagie rapide.

Bolborea M, Pollatzek E, Benford H, Sotelo-Hitschfeld T, Dale N. Hypothalamic tanycytes generate acute hyperphagia through activation of the arcuate neuronal network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(25):14473-14481.

Hypothalamic tanycytes generate acute hyperphagia through activation of the arcuate neuronal network

Hypothalamic tanycytes are chemosensitive glial cells that contact the cerebrospinal fluid in the third ventricle and send processes into the hypothalamic parenchyma. To test whether they can activate neurons of the arcuate nucleus, we targeted expression of a Ca^{2+} -permeable channelrhodopsin (CatCh) specifically to tanycytes. Activation of tanycytes *ex vivo* depolarized orexigenic (neuropeptide Y/agouti-related protein; NPY/AgRP) and anorexigenic (proopiomelanocortin; POMC) neurons via an ATP-dependent mechanism. *In vivo*, activation of tanycytes triggered acute hyperphagia only in the fed state during the inactive phase of the light–dark cycle.

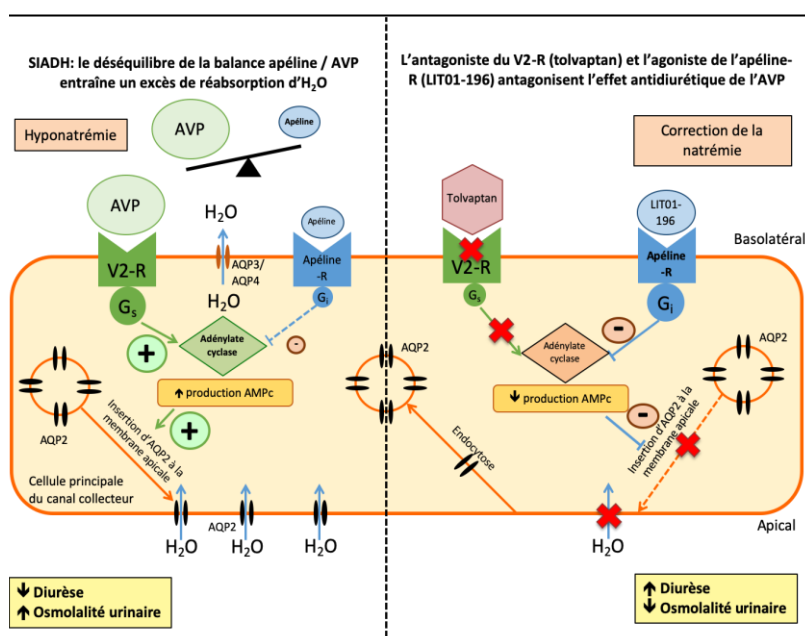
Le LIT01-196, un analogue métaboliquement stable de l'apéline-17 pour traiter l'hyponatrémie

L'apéline, un neuro-peptide vasoactif participe avec l'arginine-vasopressine (AVP, hormone antidiurétique) au maintien de l'équilibre hydrique. L'apéline et l'AVP sont co-localisées dans les neurones magnocellulaires vasopressinergiques et sont inversement régulées par les stimuli osmotiques. Nous avons émis l'hypothèse que l'activation du récepteur de l'apéline par le LIT01-196, un analogue de l'apéline-17 métaboliquement stable, pourrait être bénéfique pour le traitement du syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD ; anciennement syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique), dans lequel l'hypersécrétion d'AVP conduit à une hyponatrémie (concentration plasmatique de sodium < 135 mmol/L). Dans cette étude, nous montrons que le LIT01-196, un puissant agoniste complet du récepteur de l'apéline, a une demi-vie *in vivo* de 156 minutes dans la circulation sanguine après administration par voie sous-cutanée chez le rat contrôle. Nous démontrons également que le LIT01-196 diminue la production d'AMPc induite dans le rein au niveau des canaux collecteurs par un agoniste des récepteurs de l'AVP de type 2 (V2), la dDAVP et réduit l'expression à la membrane apicale de l'aquaporine 2 phosphorylée induite par la stimulation des récepteurs V2, ce qui aboutit à une augmentation de la diurèse aqueuse. Dans un modèle expérimental d'hyponatrémie induite par l'AVP chez le rat, le LIT01-196 administré par voie sous-cutanée bloque l'effet antidiurétique et l'augmentation de l'osmolalité urinaire induites par l'AVP et améliore progressivement l'hyponatrémie. Nos données suggèrent que l'activation du récepteur de l'apéline par un analogue de l'apéline métaboliquement stable constitue une nouvelle approche pour le traitement de l'hyponatrémie.

Figure: Effets du LIT01-196 sur la cellule principale du canal collecteur dans le SIAD

Dans le SIAD, la sécrétion de l'AVP dans la circulation sanguine est inadaptée, trop élevée par rapport à l'osmolalité plasmatique. En se fixant sur son récepteur V2 présent dans le canal collecteur, l'AVP augmente la production d'AMPc, la mobilisation de l'aquaporine 2 (canal à eau) à la membrane apicale et accroît la réabsorption d'eau, entraînant une hyponatrémie. En cas d'hyponatrémie sévère et d'installation rapide, des troubles neurologiques, conséquences de l'œdème cérébral apparaissent.

Le LIT01-196, un analogue métaboliquement stable de l'apéline-17 (K17F) en stimulant le récepteur de l'apéline, localisé dans le canal collecteur, inhibe la production d'AMPc induite par l'AVP, réduit la mobilisation de l'aquaporine 2 à la membrane apicale et la réabsorption d'eau, augmentant la diurèse aqueuse, diminuant l'osmolalité urinaire et améliorant progressivement l'hyponatrémie.



Flahault A, Girault-Sotias PE, Keck M, Alvear-Perez R, De Mota N, Estéouille L, Ramanoudjame SM, Iturrioz X, Bonnet D, Llorens-Cortes C. A metabolically stable apelin-17 analog decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. *Nature Communications* 2021 Jan 12;12(1):305. doi:10.1038/s41467-020-20560 y

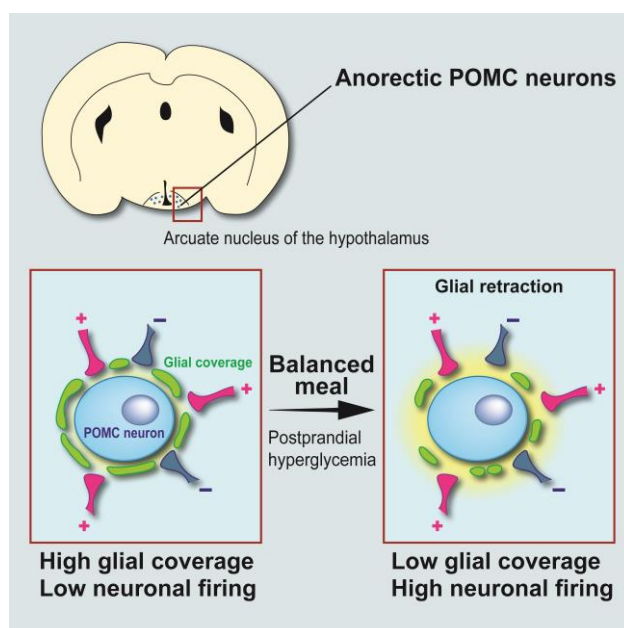
A metabolically stable apelin-17 analog, LIT01-196, decreases vasopressin-induced antidiuresis and improves hyponatremia

Apelin and arginine-vasopressin (AVP) are conversely regulated by osmotic stimuli. We therefore hypothesized that activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin-17 analog, may be beneficial for treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD), in which AVP hypersecretion is inadequate relative to plasma osmolality, leading to hyponatremia. However, the short *in vivo* half-life of apelin (in the minute range) limits its therapeutic use. We have developed LIT01-196, a metabolically stable apelin-17 (K17F) analog with subnanomolar affinity for the apelin receptor, which behaves as a potent full agonist. We show that LIT01-196 has an *in vivo* half-life of 156 minutes in the bloodstream after subcutaneous administration in alert control rats. In collecting ducts, LIT01-196 decreases dDAVP-induced cAMP production and apical cell surface expression of phosphorylated aquaporin 2 via AVP type 2 receptors, leading to an increase in aqueous diuresis. In a rat experimental model of AVP-induced hyponatremia, LIT01-196 subcutaneously administered blocks the antidiuretic effect of AVP and the AVP-induced increase in urinary osmolality and induces a progressive improvement of hyponatremia. Our data suggest that apelin-R activation constitutes an original approach for hyponatremia treatment.

L'hyperglycémie postprandiale déclenche un remodelage neuroglial qui stimule l'activité des neurones POMC anorexigènes situés dans l'hypothalamus.

Les études mécanistiques menées récemment chez les rongeurs ont clairement mis en évidence la plasticité des circuits neuronaux qui contrôlent l'appétit. Ainsi le système à mélanocortines qui se trouve dans l'hypothalamus et qui contient les neurones POMC anorexigènes, est capable de changer sa configuration synaptique lors de variations hormonales intenses, dites supra-physiologiques. La pertinence physiologique de cette propriété restait donc à déterminer. Chez la souris, nous avons examiné si des remodelages synaptiques pouvaient être récapitulés lors de fluctuations plus modérées de l'état métabolique comme celles qui se produisent quotidiennement à l'échelle d'un repas. Les analyses montrent que l'activité électrique des neurones POMC hypothalamiques est augmentée 1 heure après consommation d'un aliment standard. L'hyperactivité postprandiale des neurones POMC repose sur une augmentation du tonus excitateur présynaptique appliqué sur ces neurones. Cette forme de plasticité synaptique est associée à une rétraction de la couverture gliale autour des neurones POMC, mais n'implique pas de remodelage neuroanatomique des synapses. Ces changements neurogliaux sont déclenchés par l'hyperglycémie postprandiale. La rétraction gliale sur les neurones POMC induite expérimentalement à l'aide d'outils pharmacogénétiques est suffisante pour augmenter l'activité des POMC et affecter le comportement alimentaire. Ces résultats indiquent que des remodelages neurogliaux au sein du système à mélanocortines se produisent à l'échelle d'un repas. Ces effets sont perdus avec un repas riche en graisses, ce qui suggère que la plasticité neurogliale des neurones POMC est impliquée dans les propriétés satiétogènes des aliments.

Figure: La consommation d'un repas standard chez la souris augmente l'activité des neurones POMC anorexigènes situés dans l'hypothalamus. Cette hyperactivité réactionnelle des neurones POMC est associée à une rétraction gliale qui est déclenchée par l'hyperglycémie postprandiale. Par ailleurs, la rétraction gliale induite artificiellement autour des neurones POMC modifie le comportement alimentaire et le rythme des repas. Ce mécanisme de plasticité neurogliale est dépendante des macronutriments ingérés et constitue une base neurobiologique nouvelle intervenant dans la sensation de satiété.



Nuzzaci D[#], Cansell C[#], Liénard F, Nédélec E, Ben Fradj S, Castel J, Foppen E, Denis R, Grouselle D, Laderrière A, Lemoine A, Mathou A, Tolle V, Heurtaux T, Fioramonti X, Audinat E, Pénicaud L, Nahon JL, Rovère C, Benani A ([#]co-author). *Postprandial hyperglycemia stimulates neuroglial plasticity in hypothalamic POMC neurons after a balanced meal.* **Cell Reports**, 2020, Mar 3;30(9):3067-3078.e5

Postprandial hyperglycemia stimulates neuroglial plasticity in hypothalamic POMC neurons after a balanced meal

Mechanistic studies in rodents evidenced synaptic remodeling in neuronal circuits that control food intake. However, the physiological relevance of this process is not well defined. Here we show that firing activity of anorexigenic POMC neurons located in the hypothalamus is increased after a standard meal. Postprandial hyperactivity of POMC neurons relies on synaptic plasticity that engages pre-synaptic mechanisms, which does not involve structural remodeling of synapses but retraction of glial coverage. These functional and morphological neuroglial changes are triggered by the postprandial hyperglycemia. Chemogenetically-induced glial retraction on POMC neurons is sufficient to increase POMC activity and modify meal pattern. These findings indicate that synaptic plasticity within the melanocortin system happens at the time scale of meal and likely contributes to the short-term control of food intake. Interestingly, these effects are lost with a high-fat meal, suggesting that neuroglial plasticity of POMC neurons is involved in the satiétogenic properties of foods.

Des défauts de connections neuronales conduisent à une altération de la sécrétion d'insuline

Dans le cerveau, l'hypothalamus joue un rôle essentiel dans le contrôle de la balance énergétique et de l'homéostasie glucidique, grâce notamment aux neurones à pro-opiomélanocortine (POMC). Ces neurones sont souvent considérés comme les premiers à percevoir les signaux périphériques, reflets du statut nutritionnel d'un individu, et déclenchent des réactions physiologiques appropriées via des connections sur les systèmes neuroendocrine et autonome. Ces neurones sont en réalité intégrés dans un réseau neuronal plus complexe et reçoivent des connections directes glutamatergiques (excitatrices) ou GABAergiques (inhibitrices) provenant d'autres régions cérébrales. Cependant, s'il est connu que les neurones à POMC reçoivent proportionnellement plus de contacts excitateurs, les mécanismes par lesquels ces connections se mettent en place, ainsi que leur rôle sont encore peu connus. La formation des synapses excitatrices repose notamment sur la présence, à des périodes développementales clés, de molécules appelées Ephrin-B, qui interagissent avec les récepteurs Eph. Dans une étude récemment publiée dans PLoS Biology, Gervais *et al.*, ont montré qu'une perte d'expression d'Ephrin-B1 dans les neurones à POMC conduisait à une diminution du nombre de terminaisons glutamatergiques sur ces mêmes neurones, une baisse du nombre de deux sous-unités des récepteurs AMPA et NMDA, et à une altération de l'excitabilité des neurones POMC mesurée par électrophysiologie (courants postsynaptiques excitateurs spontanés). Ces souris présentent une intolérance au glucose à l'âge adulte, conséquence d'une altération de la sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques en réponse à l'hyperglycémie due à une capacité amoindrie du nerf vague à stimuler cette sécrétion. En dépit d'une réduction du nombre de terminaisons glutamatergiques sur les neurones à POMC, les souris qui n'expriment plus Ephrin-B2 dans ces neurones, ne présentent étonnement pas d'intolérance au glucose mais ont un comportement alimentaire légèrement altéré. Collectivement, ce papier montre un rôle déterminant des Ephrin-Bs dans la formation des contacts excitateurs sur les neurones à POMC et un rôle spécifique de chacune de ces Ephrin-Bs dans le contrôle de l'homéostasie glucidique ou de la prise alimentaire.

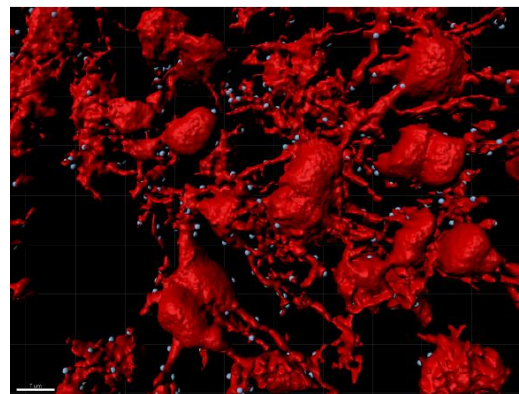


Figure : Reconstruction 3D des terminaisons excitatrices (turquoise) au contact de progéniteurs des neurones à POMC (rouge) dans le noyau arqué.

Gervais M, Labouèbe G, Picard A, Thorens B, Croizier S. EphrinB1 modulates glutamatergic inputs into POMC-expressing progenitors and controls glucose homeostasis. *PLoS Biology*, 2020, 18(11):e3000680

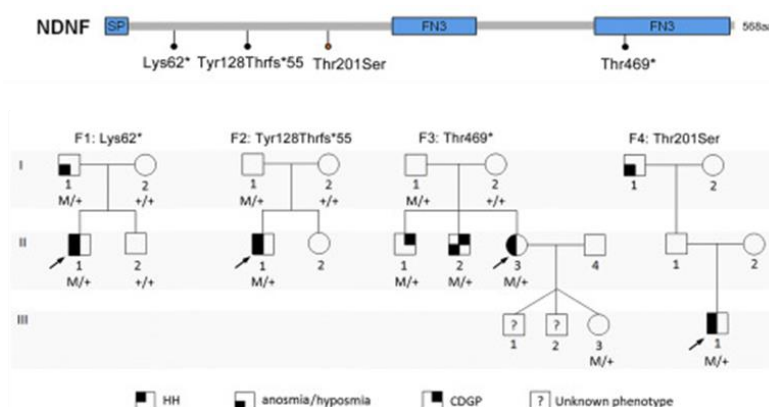
Alteration of excitatory inputs onto POMC neurons leads to glucose intolerance

Hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) neurons play a critical role in the regulation of energy and glucose homeostasis. These neurons are often seen as first-order neurons able to trigger appropriate behaviors in response to peripheral signals. They actually are integrated in a more complex neuronal network by receiving excitatory (glutamatergic) and inhibitory (GABAergic) inputs from a plethora of brain areas. However, how these inputs develop and the associated functions are largely unknown. The proper formation of synaptic contacts relies on specialized molecules and notably members of the Ephrin family. Ephrin-B are notably involved in the formation and the stabilization of excitatory synapses. In a recent study published in PLoS Biology, Gervais *et al.*, showed that Ephrin-B1 is expressed in POMC neurons when glutamatergic inputs develop. By employing the Cre-loxP-mediated recombination technology using Pomc-Cre mice, they showed that the lack of Ephrin-B1 in POMC neurons, alters the number of glutamatergic inputs onto these neurons associated with a reduced number of AMPA and NMDA receptor subunits and impaired excitability of POMC neurons (records of the spontaneous excitatory postsynaptic currents). The mice lacking Ephrin-B1 in POMC neurons display impaired glucose tolerance due to blunted vagus nerve activity and decreased insulin secretion. However, despite decreased excitatory inputs, mice lacking Ephrin-B2 in POMC neurons are not glucose intolerant but show mild alteration in feeding behavior. Collectively, these data demonstrate the role of Ephrin-Bs in controlling excitatory input amount into POMC neurons and show an isotype specific role of Ephrin-Bs in the regulation of glucose homeostasis and feeding.

Implication du NDNF dans l'Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (CHH) est une maladie génétique rare caractérisée par l'absence de puberté et d'infertilité et causée par un déficit en hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). A cause de l'association étroite de la migration des neurones à GnRH avec le développement du système olfactif, les patients atteints de CHH présentent souvent une anosmie, condition clinique définie comme syndrome de Kallmann (KS). Plusieurs gènes impliqués dans la pathogenèse du CHH et impliqués dans l'ontogénèse des neurones à GnRH codent pour des protéines contenant des domaines fibronectine-3 (FN3). Ces domaines protéiques conservés sont connus pour jouer un rôle clé dans le développement du cerveau et des neurones. Nous avons donc émis l'hypothèse que des défauts dans d'autres gènes codant pour des protéines avec des domaines FN3 pourraient contrôler la migration des neurones à GnRH et seraient mutées chez des patients atteints par le CHH. L'analyse génétique via séquençage d'exomes effectué sur 240 probands atteints de CHH nous a permis de mettre en évidence quatre mutations dans le facteur neurotrophique dérivé des neurones (NDNF; p.Lys62*, p.Tyr128Thrfs*55, p.Trp469*, p.Thr201Ser) chez quatre patients KS. Nous avons révélé un enrichissement significatif des variants nonsense dans notre cohorte CHH par rapport à la population contrôle gnomAD ($p = 1,40 \times 10^{-6}$). Notamment, NDNF est exprimé le long de la voie migratoire des neurones à GnRH dans les embryons de souris et les fœtus humains. Nous avons aussi mis en évidence que NDNF améliore la migration des neurones de la GnRH *in vitro*, tandis que le knockdown de *Ndnf* chez le poisson zèbre a entraîné un défaut de la migration de neurones à GnRH. Enfin, les souris *Ndnf* KO ont montré une migration des neurones GnRH retardée et des projections axonales olfactives altérées; ces deux résultats sont cohérents avec le rôle du NDNF dans le développement des neurones de la GnRH. Dans l'ensemble, nos résultats mettent en évidence le NDNF comme un gène impliqué dans la migration des neurones à GnRH et dans la pathogenèse de la syndrome de Kallmann.

Figure: Schéma représentant le mutation NDNF identifiées et les pedigrees de quatre familles avec ces mutations. Les phénotypes sont indiqués par des symboles hachurés comme indiqué dans la légende (en bas) et les flèches indiquent les probands. HH, hypogonadisme hypogonadotrope; CDGP, retard congénital de croissance et puberté. SP, signal peptide; FN3, fibronectin type 3 domain.



Messina A, Pulli K, Santini S, Acierno J, Käsäkoski J, Cassatella D, Xu C, Casoni F, Malone SA, Ternier G, Conte D, Sidis Y, Tommiska J, Vaaralahti K, Dwyer A, Gothilf Y, Merlo GR, Santoni F, Niederländer NJ, Giacobini P, Raivio T, Pitteloud N. *The American Journal of Human Genetics*. Volume 106, Issue 1, 2 January 2020, Pages 58-70.

Neuron-Derived Neurotrophic Factor Is Mutated in Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a rare genetic disorder characterized by absence of puberty and infertility and caused by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency. Given the close association of GnRH neuron migration with olfactory system development, CHH often presents with anosmia and defined as Kallmann syndrome (KS). Several CHH genes driving GnRH ontogeny encode proteins containing fibronectin-3 (FN3) domains, which are important for brain and neural development. We hypothesized that defects in other FN3 genes would underlie CHH. Next-generation sequencing performed on 240 CHH unrelated probands and filtering for rare variants in FN3 genes highlighted four mutation in neuron-derived neurotrophic factor (*NDNF*; p.Lys62*, p.Tyr128Thrfs*55, p.Trp469*, p.Thr201Ser) in four KS patients. Moreover, burden test revealed a significant enrichment of protein truncating variants in our CHH cohort compared to gnomAD controls ($p = 1.40 \times 10^{-6}$). Notably, *NDNF* is expressed along the GnRH neuron migratory route in both mouse embryos and human fetuses. *NDNF* enhances GnRH neuron migration *in vitro*, while knock down in zebrafish resulted in altered GnRH migration. Finally, *Ndnf* KO mice showed delayed GnRH neuron migration and altered olfactory axonal projections to the olfactory bulb; both results are consistent with a role of *NDNF* in GnRH neuron development. Altogether, our results highlight *NDNF* as a gene involved in the GnRH neuron migration and implicated in KS.