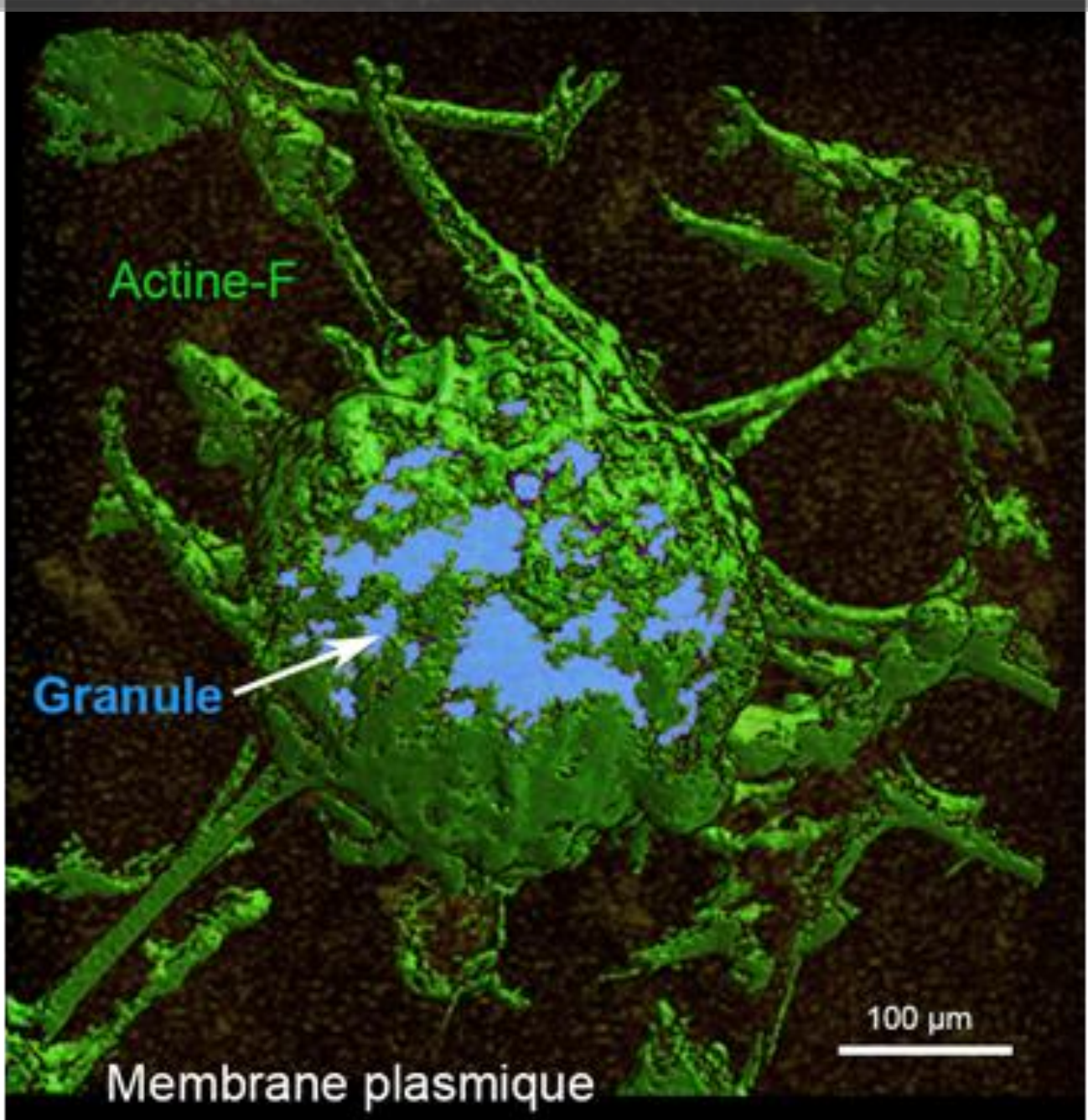


SNE Currents 2015



A summary of
breakthroughs in
French
Neuroendocrinology
in 2015

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

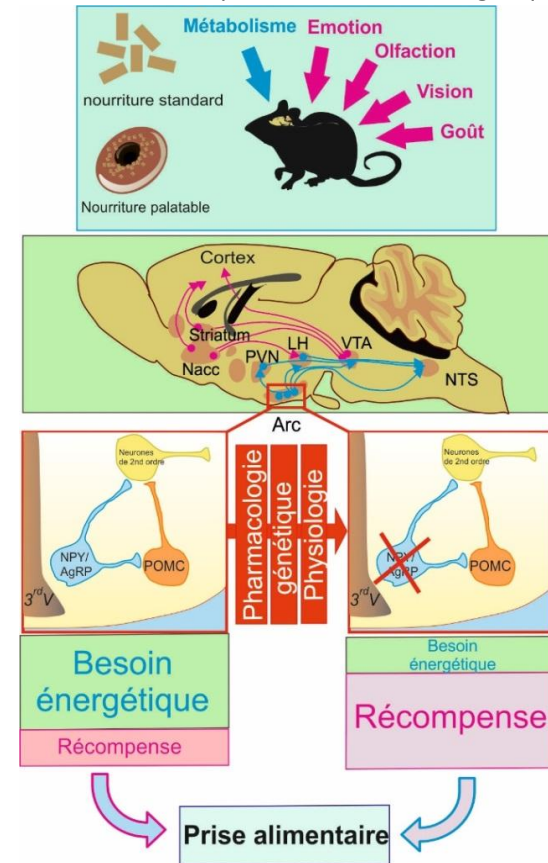


Alimentation : besoin ou plaisir, un équilibre fragile entre deux voies nerveuses

La prise alimentaire est régie par plusieurs réseaux neuronaux qui vont coder les besoins énergétiques de l'organisme d'une part (en bleu) et le « plaisir » associé à la nourriture d'autre part (en rose). Les neurones du noyau arcué (Arc) s'activent lorsque les niveaux d'énergie sont bas (besoin énergétique) et sécrètent 2 neuropeptides oréxigènes le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti-related protéine (AgRP) afin de promouvoir la prise alimentaire. En parallèle la libération de dopamine dans le circuit de récompense est importante pour l'aspect hédonique de la prise alimentaire qui va notamment promouvoir la prise de nourriture riche en graisses et sucres. Notre travail a montré que lorsque l'activité des neurones NPY/AgRP est compromise suite à une intervention génétique, pharmacologique ou physiologique (obésité suite à un régime riche) le contrôle de la prise alimentaire devient majoritairement tributaire du circuit de récompense. En cela le comportement alimentaire devient plus dépendant de facteurs environnementaux tels le goût, l'odeur, le stress ou les propriétés gustatives de la nourriture en un mot la récompense associée à la nourriture mais est aussi moins dépendant des besoins métaboliques.

VTA : aire tegmentale ventral-siège des neurones dopaminergiques
Striatum et noyaux accumbens (Nacc) : siège de l'action de la dopamine libérée

Noyaux paraventriculaire (PVN), hypothalamus latéral (LH) et noyaux du tractus solitaire (NTS) forme avec le noyaux arcué (Arc) un circuit de contrôle de la prise alimentaire en réponse au besoin énergétiques.



Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons ; R. G. P. Denis, A. Joly-Amado, E. Webber, F. Langlet, M. Schaeffer, S. Padilla, C. Cansell, B. Dehouck, J. Castel, A-S. Delbès, S. Martinez, A. Lacombe, C. Rouch, N. Kassis, J-A. Fehrentz, J. Martinez, P. Verdié, T. S. Hnasko, R. D. Palmiter, M. J. Krashes, A. D. Güler, C. Magnan et S. Luquet ; *Cell Metabolism* ; 22(4):646-57 2015.

Feeding: a subtle balance between needs and pleasure

Feeding behavior is regulated at the central level by dedicated neuronal network that integrates both energy demands (blue) and the reward associated with food (pink). Arcuate (Arc) neurons are activated by energy deprivation and secrete 2 orexigenic peptide neuropeptide (NPY) and Agouti related peptide (AgRP) in order to drive food intake. In parallel the release of dopamine throughout the reward circuitry encodes for the hedonic and motivational aspect of palatable diet intake. Our work shows that when NPY/AgRP neurons' activity is compromised through genetic, pharmacologic and physiologic intervention (diet induced obesity) the control of feeding primarily relay on the reward circuitry. In that regards feeding behavior becomes more dependent from environmental clues (stress, food cues) and rewarding aspect of food (taste, palatability) but is less dependent on metabolic demands.

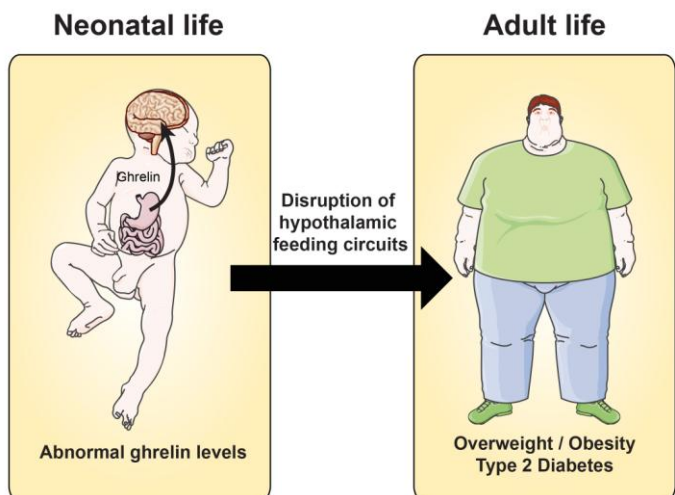
VTA : ventral tegmental area where are the dopamine neurons involved in reward encoding

Striatum et noyaux accumbens (Nacc) : swhere dopmaine act to regulate reward

Paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN), latéral hypothalamus (LH) and nucleus tractus solitarius (NTS) and arcuate nucleus (Arc) define the so called homeostatic circuit regulating energy demands.

Obésité et cerveau: l'hormone ghréline mise en cause dès la naissance

Il est désormais établi que des perturbations de l'environnement périnatal peuvent favoriser le développement de maladies à l'âge adulte dont l'obésité et le diabète. De récents travaux publiés dans *The Journal of Clinical Investigation* montrent que des taux anormalement bas ou anormalement élevés de cette hormone entre la naissance et le sevrage engendreraient une obésité et un diabète tout au long de la vie. Ces perturbations de l'action de la ghréline pendant la période néonatale provoquent également des perturbations dans le développement des réseaux neuronaux hypothalamique impliqués dans la régulation du métabolisme énergétique. En revanche, des modifications de l'action de la ghréline à l'âge adulte n'induisent pas de changements morphologiques au niveau de l'hypothalamus, suggérant que les effets neurodéveloppementaux de la ghréline sont restreints à une période d'action critique restreinte à la période néonatale. Les résultats de ces travaux, qui font partis d'un grand projet européen appelé *Full4Health*, apportent de nouvelles données concernant la mise



en place de la communication entre l'axe gastro-intestinal et le cerveau. Ces recherches permettent également de mieux comprendre comment certaines pathologies se mettent en place très tôt dans la vie et pourraient également contribuer à trouver de nouvelles pistes thérapeutiques visant à atténuer la survenue de maladies métaboliques induite par un défaut de programmation néonatale.

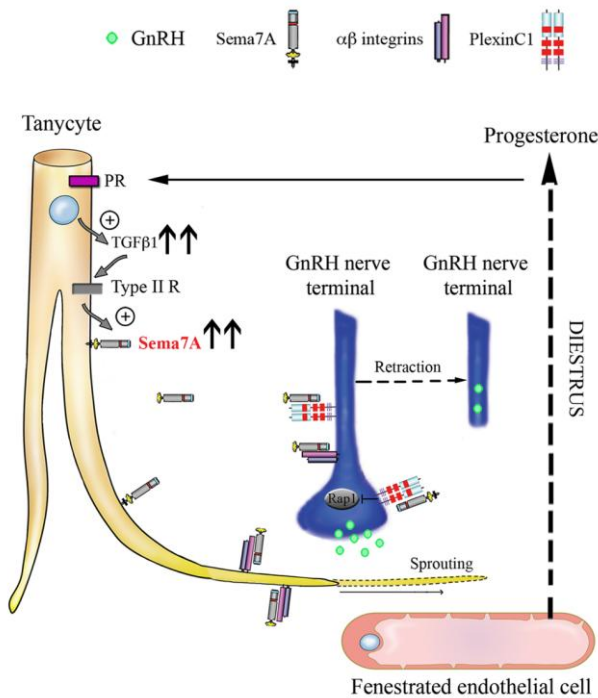
Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. Steculorum SM, Collden G, Coupe B, Croizier S, Lockie S, Andrews ZB, Jarosch F, Klussmann S, Bouret SG *J Clin Invest.* 2015 Feb;125(2):846-58.

Link Between Hunger Hormone Ghrelin in Infancy and Lifelong Obesity Risk

Our subconscious motivation to eat is powerfully and dynamically regulated by hormone signals. The gut-derived hormone ghrelin is one such key regulator, promoting appetite through its effects on neurons located in the hypothalamus. In a recent study published in *The Journal of Clinical Investigation*, researchers reveal an unexpected role for ghrelin in the early brain development, and show its long-term impact on appetite regulation. Neonatal ghrelin blockade results in enhanced hypothalamic feeding circuits. In contrast, chronic administration of ghrelin during postnatal life impairs the normal development of hypothalamic projections. These alterations in ghrelin action during neonatal life are also associated with long-term deleterious metabolic effects. Collectively, these data reveal an unexpected inhibitory role for ghrelin in the development of hypothalamic neural circuits involved in energy balance regulation, and they show the importance of neonatal ghrelin for lifelong metabolic health.

Un nouveau rôle pour les facteurs gliaux de guidance dans le maintien de la plasticité hypothalamique et la fertilité.

La fonction de reproduction est contrôlée par une poignée de neurones qui sécrètent de manière rythmique la GnRH (ou gonadolibérine) dans la circulation porte hypophysaire au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus. Chez l'adulte, les terminaisons neuroendocrines à GnRH sont périodiquement encapsulées dans des manchons gliaux émanant d'épendymocytes particuliers appelés tanocytes. La fonction de ces remaniements morphologiques périodiques et la nature des mécanismes qui les sous-tendent sont encore peu connues.



Nous montrons dans cette étude que l'expression de sémaphorine 7A (Sema7A), une protéine de guidance, varie au cours du cycle œstral dans les tanocytes de l'éminence médiane. Elle est maximale l'après midi du Diestrus II, stade du cycle œstral où le recouvrement des terminaisons nerveuses à GnRH par les pieds tanocytaire est maximal et la sécrétion de GnRH minimale. Les résultats montrent que la sécrétion de Sema7A par les tanocytes est stimulée par les taux élevés de progestérone durant la phase lutéale. Ce facteur chimiotrope d'origine glial provoque la rétraction des axones à GnRH en agissant sur son récepteur Plexin C1 et stimule la croissance des pieds tanocytaires via l'activation des intégrines bêta 1. Cet effet cumulé de la Sema7A tanocytaire a pour conséquence de rendre inaccessible l'espace péricapillaire aux neurones à GnRH. Une combinaison d'approches génétiques *in vivo* montre que cette plasticité des interactions-neurone-glie dans l'hypothalamus joue un rôle clés dans le contrôle de la sécrétion de GnRH au cours du cycle œstral et la fertilité. Cette étude démontre pour la première fois le rôle fondamental que jouent les tanocytes dans ce processus et pourrait avoir des retombées cliniques dans le domaine de la fertilité et de la contraception.

Semaphorin7A Regulates Neuroglial Plasticity in the Adult Hypothalamic Median Eminence.

Parkash J., Messina A., Langlet F., Cimino I., Loyens A., Mazur D., Gallet S., Balland E., Malone S.A., Pralong F., Cagnoni G., Schellino R., De Marchis S., Mazzone M., Pasterkamp R.J.,

Tamagnone L., Prevot V. and Giacobini P. (2015) *Nature Communications* 6:6385. doi: 10.1038/ncomms7385.

A new role for glial guidance factors in hypothalamic plasticity and fertility

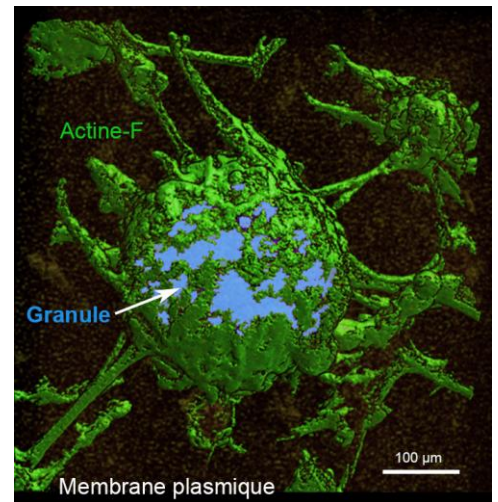
Reproductive competence in mammals depends on the projection of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons to the hypothalamic median eminence (ME) and the timely release of GnRH into the hypothalamic–pituitary–gonadal axis. In adult rodents, GnRH neurons and the specialized glial cells named tanocytes periodically undergo cytoskeletal plasticity. However, the mechanisms that regulate this plasticity are still largely unknown. Here we show that in the ME, the tanocytic expression of a guidance protein, named Semaphorin 7A (Sema7A), varies as a function of the fluctuating levels of gonadal steroids during the estrous cycle, being maximal in the afternoon of diestrus II, when GnRH secretion into the portal circulation is low. This work shows that Sema7A, released by hypothalamic tanocytes under the control of circulating progesterone, cyclically induces GnRH neurons to retract their terminals away from the pericapillary space through PlexinC1 signalling and concomitantly promotes tanocytic end-feet expansion via Integrin beta-1 (Itgb1) activation, making the pericapillary space inaccessible to GnRH nerve terminals.

This mechanism regulates neuropeptide release at key stages of the ovarian cycle and the results contained in this study uncover a hitherto unknown physiological role for tanocytes in the central control of fertility. The outcome of this study could be of clinical relevance and may pave the way for the development of new treatment strategies in the central loss of reproductive competence in some human syndromes and/or of new contraceptive strategies.

Actine et annexine A2 : Partenaires essentiels de la sécrétion neuroendocrine

Le système neuroendocrine nécessite une communication cellulaire élaborée dépendante d'un intense trafic membranaire. Ainsi, l'exocytose régulée par le calcium conduit à la libération de molécules informatives telles que des neurotransmetteurs et des hormones, contenues dans des granules de sécrétion. Dans les cellules sécrétrices neuroendocrines, l'arrimage puis la fusion des granules à la membrane plasmique se déroule au niveau de sites spécifiques dédiés à l'exocytose.

L'annexine A2 est l'une des premières protéines identifiées au niveau des sites d'exocytose dans les cellules chromaffines. Elle lie deux acteurs majeurs de l'exocytose, l'actine et les phospholipides pour organiser des domaines lipidiques au sein de la membrane plasmique. La tomographie électronique associée à la mesure de l'exocytose sur cellule unique par ampérométrie montre que la formation de domaines lipidiques au niveau des sites d'exocytose nécessite la fasciculation par l'annexine A2 de filaments d'actine pour former des torons d'actine reliant le granule à la membrane plasmique. Ces faisceaux d'actine participent directement au recrutement et à la fusion des granules à la membrane plasmique. La représentation tridimensionnelle de ces structures d'actine formées par l'annexine A2 au niveau des sites d'exocytose représente une avancée majeure dans la compréhension du mécanisme de la sécrétion neuroendocrine.



Annexin A2-dependent actin bundling promotes secretory granule docking to the plasma membrane and exocytosis. Gabel M, Delavoie F, Demais V, Royer C, Bailly Y, Vitale N, Bader MF, Chasserot-Golaz S. *J Cell Biol.* 2015 Aug 31; 210(5): 785-800. doi: 10.1083/jcb.201412030.

Actin and Annexin A2: Essential Partners of Neuroendocrine Secretion

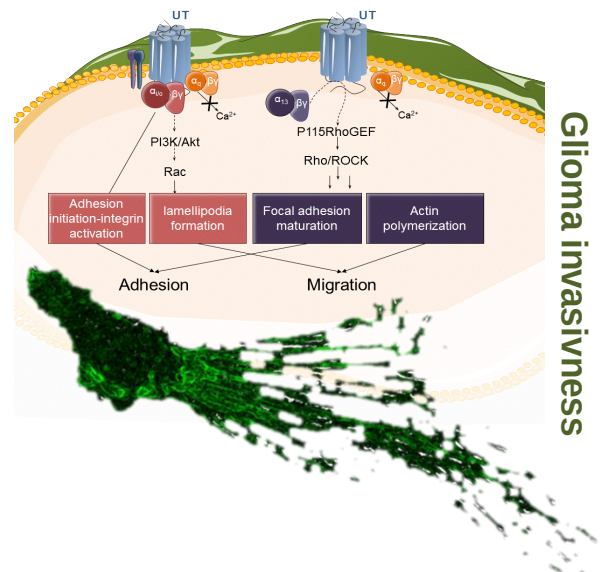
The neuroendocrine system depends on elaborate cellular communication provided by an intense membrane trafficking. Calcium-regulated exocytosis results in the release of molecules such as neurotransmitters and hormones contained in secretory granules. In neuroendocrine cells, the recruitment and subsequent fusion of secretory granules at the plasma membrane occur at specific sites dedicated to exocytosis.

Annexin A2 is one of the first proteins identified at the exocytotic sites in chromaffin cells. Annexin A2 binds two major actors of exocytosis, actin and phospholipids and can induce specific lipid domains in the plasma membrane. Electron tomography, together with single cell catecholamine release measured by amperometry, shows that the formation of lipid domains at the exocytotic sites requires annexin A2 bundling of actin filaments that connect the granule to the plasma membrane. These actin bundles are involved in the recruitment and fusion steps of exocytosis. The three-dimensional visualization of the actin strands formed by annexin A2 at exocytotic sites represents a major advance in the understanding of neuroendocrine secretion.

Le récepteur du neuropeptide urotensine II synchronise les signalisations et les réponses invasives des cellules astrogliales

Les glioblastomes sont les tumeurs primaires les plus agressives du cerveau chez l'adulte. Le pronostic sombre est principalement lié au potentiel angiogénique majeur et au caractère hautement invasif des glioblastomes. En effet, les cellules astrogliales tumorales envahissent le parenchyme cérébral en réponse à des facteurs chimiotactiques tels que les facteurs de croissance, mais aussi des chimiokines, des cytokines et des peptides vasoactif/neuroendocrine capables d'activer des récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs). Parmi ces peptides, l'urotensine II (UII), probablement le plus puissant peptide vasoactif, agit *via* l'activation d'un membre de la famille des GPCRs, le récepteur UT, un récepteur longtemps considéré comme une cible prometteuse pour traiter des pathologies vasculaire et neuroendocrine.

Nous avons ainsi caractérisé que les composants du système urotensinergique, l'UII et l'UT, sont largement exprimés dans les gliomes. Au cours des mécanismes chimiotactiques migratoires des cellules de gliome, le récepteur UT de haute affinité est spécifiquement pré-couplé à la protéine G_i , peut être activé par de faibles concentrations d'UII sous forme de gradient, et de fait active un couplage $G_{i/o}$ d'une manière très efficace, ce qui entraîne la formation de protrusion/lamellipodes *via* les voies PI3K/PIP3 et Rac/Cdc42. En revanche, la protéine G_{13} , distribuée de façon aléatoire dans la cellule, peut être recrutée de manière transitoire pour solliciter la voie Rho/ROCK permettant la contraction d'actine et la



polymérisation. Lorsque les cellules sont exposées à des concentrations homogènes plus élevées d'UII, la voie $G_{i/o}$ /intégrine favorise alors la formation de points focaux matures, permettant l'adhésion à la matrice.

Ainsi, les profils de signalisation et les voies de transduction du récepteur UT, constituent un mécanisme prototype des GPCR chimiotactiques. Les étapes séquentielles sous le contrôle du peptide UII, un chimio-peptide vasoactif, seraient essentielles pour coordonner l'invasion des gliomes vers le parenchyme cérébral, puis l'encrage dans des niches spécifiques.

Signaling switch of the urotensin II vasoactive peptide GPCR : Prototypic chemotaxic mechanism in glioma.

Lecointre, C., Desrues, L., Joubert, J.E., Perzo, N., Guichet, P.O., Le Joncour, V., Brulé, C., Chabbert, M., Leduc, R., Prézeau, L., Laquerrière, A., Proust, F., Gandolfo, P., Morin, F. and Castel, H. : ***Oncogene*** 34 :5080-5094 (2015).

The urotensin II neuropeptide receptor tunes signaling and invasive responses of astroglia cells

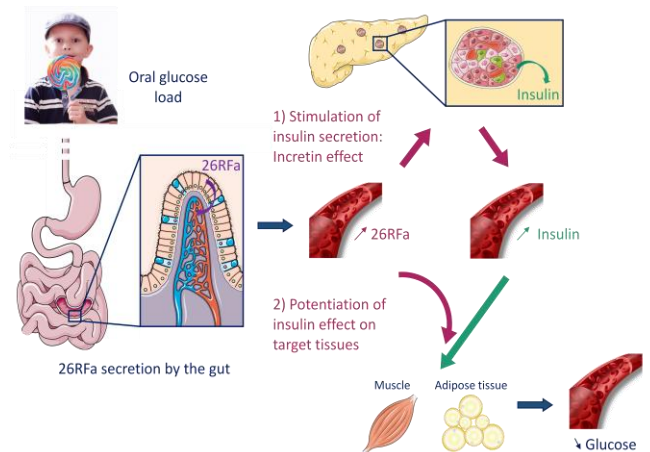
Glioblastomas are the most aggressive primary brain tumors in adults. The prognosis is poor, mainly due to the major angiogenic potential and the highly invasive nature of glioblastoma cells. Indeed, tumoral astroglial cells invade the brain parenchyma in response to chemoattractant factors such as growth factors, but also chemokines, cytokines and vasoactive/neuroendocrine peptides activating G protein-coupled receptors (GPCRs). Among vasoactive and neuroendocrine peptides, urotensin II (UII), one if not the most potent, acts *via* a member of the GPCR family, the UT receptor, a receptor long considered a very promising target to address in vascular and neuroendocrine disorders. Here, we established that components of the urotensinergic system, UII and UT, are widely expressed in patient-derived glioblastoma. During chemotaxis of glioma cells, a specific high affinity UT pre-coupled to the G_i protein at resting state, can be activated by low gradient UII concentrations then coupling $G_{i/o}$ in a highly efficient way, and promoting protrusions/lamellipodias through PI3K/PIP3 and Rac/Cdc42 pathways. In contrast, the less common G_{13} protein, randomly distributed throughout cells, was transiently recruited to activate Rho/ROCK proteins allowing actin contraction/polymerization. When cells were exposed to homogeneous higher concentrations of UII, the UT/ $G_{i/o}$ /integrin pathway rather induced focal points and force adhesion to the matrix.

Thus, the signaling profiles and the shared transduction routes of UT, represent a prototypic profile that could resemble to any chemotaxic GPCRs. These sequential steps likely mimicking glioma invasion processes to the brain parenchyma and then anchorage into specific niches, appear to be under the control of the unique vasoactive chemo-peptide UII.

Découverte d'une nouvelle incrétine : le neuropeptide 26Rfa

Les incrétines sont des hormones libérées par le tube digestif au cours des repas, et qui stimulent directement la sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques pour réduire la glycémie. Jusqu'à présent, seulement deux incrétines, i.e. le GIP et le GLP-1 avaient été identifiées. Dans la présente étude, nous démontrons que le neuropeptide 26Rfa, initialement caractérisé comme un peptide orexigène dans l'hypothalamus, joue aussi le rôle d'une incrétine à la périphérie pour contrôler l'homéostasie glucidique. De fait, nous montrons que le 26Rfa est produit en abondance dans le tube digestif et qu'il est libéré dans la circulation générale après une charge orale en glucose. Le 26Rfa atténue l'hyperglycémie induite par le glucose, potentialise l'insulinosensibilité, et augmente les concentrations plasmatiques en insuline. En accord avec cette dernière observation, nous montrons que le récepteur du 26Rfa, le GPR103, est exprimé par les cellules β pancréatiques, et que l'activation du GPR103 par le

26Rfa provoque une augmentation de la libération d'insuline par ces cellules. L'identification du 26Rfa en tant que nouvelle incrétine ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de médicaments pour le traitement du diabète.



Hypothalamic Neuropeptide 26Rfa Acts as an Incretin to Regulate Glucose Homeostasis.

Prévost G, Jeandel L, Arabo A, Coëffier M, El Ouahli M, Picot M, Alexandre D, Gobet F, Leprince J, Berrahmoune H, Déchelotte P, Malagon M, Bonner C, Kerr-Conte J, Chigr F, Lefebvre H, Anouar Y, Chartrel N.

Diabetes. 2015 Aug;64(8):2805-16. doi: 10.2337/db14-1864

Discovery of a novel incretin : the neuropeptide 26Rfa

Incretins are hormones released by the gut in the bloodstream during meals that directly stimulate insulin secretion by pancreatic islets to lower glycemia. Incretins are thus crucial to regulate glucose homeostasis. Until now, only two incretins, i.e. GIP and GLP-1 had been identified. In the present study, we promote evidence that the neuropeptide 26Rfa, initially characterized as an orexigenic peptide within the hypothalamus, also acts as an incretin to control glucose homeostasis. Indeed, we show that 26Rfa is abundantly produced by the gut and released in the general circulation after an oral glucose load. 26Rfa attenuates glucose-induced hyperglycemia, potentiates insulin sensitivity, and increases plasma insulin concentrations. Consistent with this latter observation, we show that the 26Rfa receptor, GPR103, is expressed by β pancreatic cells, and activation of GPR103 by 26Rfa results in an increase of insulin release. The identification of 26Rfa as an incretin opens new gates for the development of drugs to treat diabetes.

