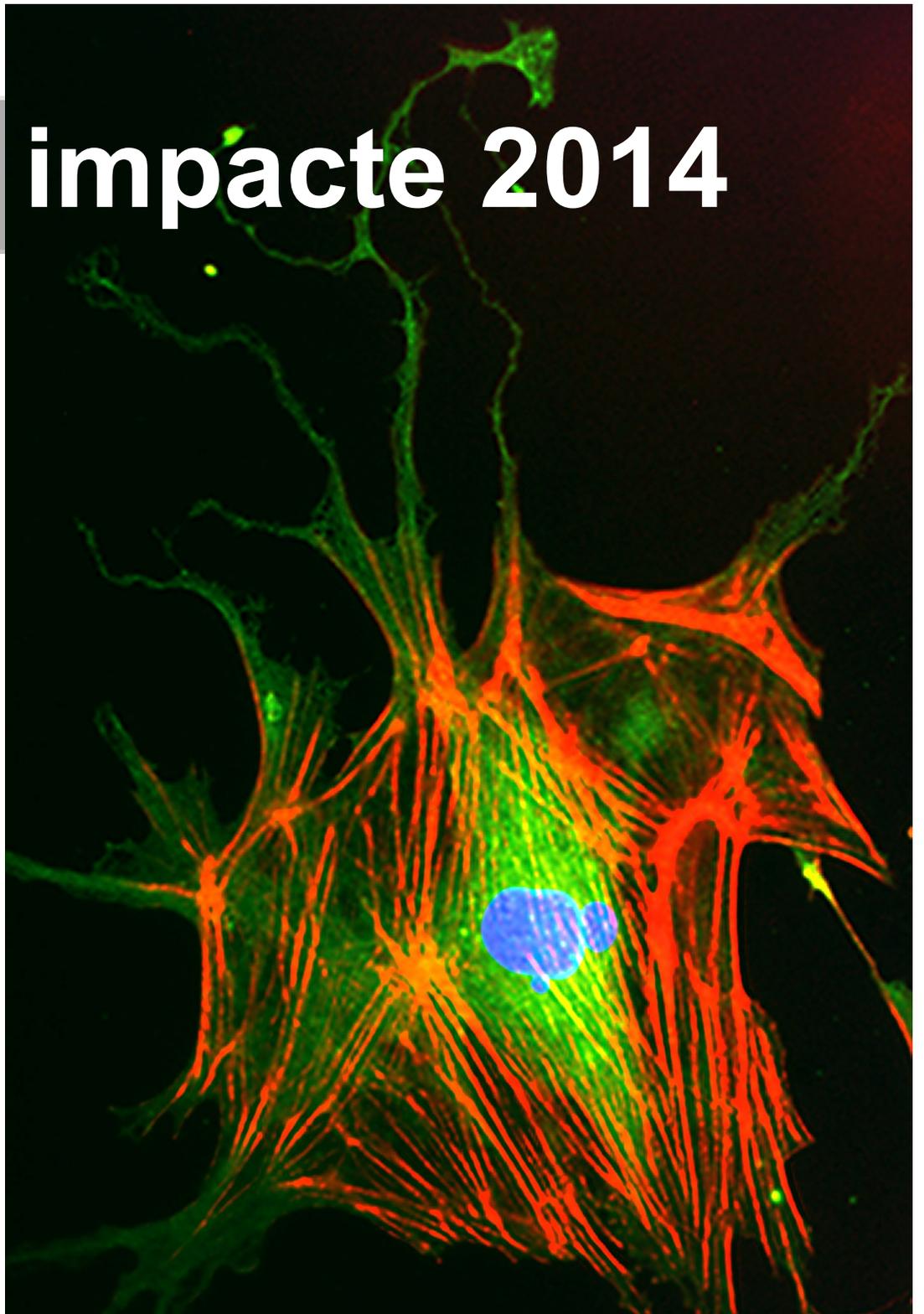


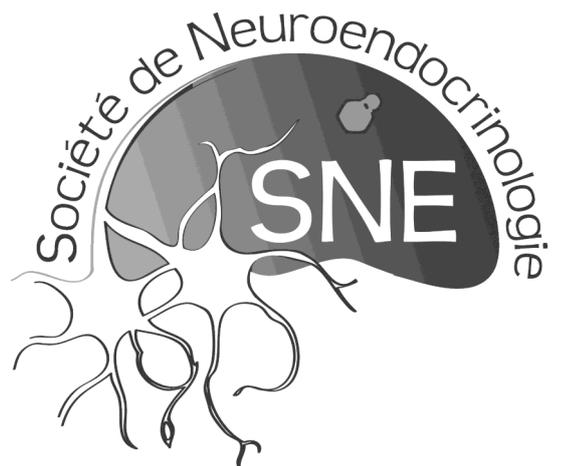
**La**

# **SNE** **impacte 2014**

Un résumé des découvertes majeures de la Neuroendocrinologie française en 2014



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



## ***Conseil Scientifique de la Société de Neuroendocrinologie***

*President:* **Vincent Prévot**, Inserm Lille

*President-elect:* **Valérie Simonneaux**, CNRS, Strasbourg

*Secretary:* **David Vaudry**, Inserm, Rouen

*Secretary-elect:* **Marie-Pierre Moisan**, INRA, Bordeaux

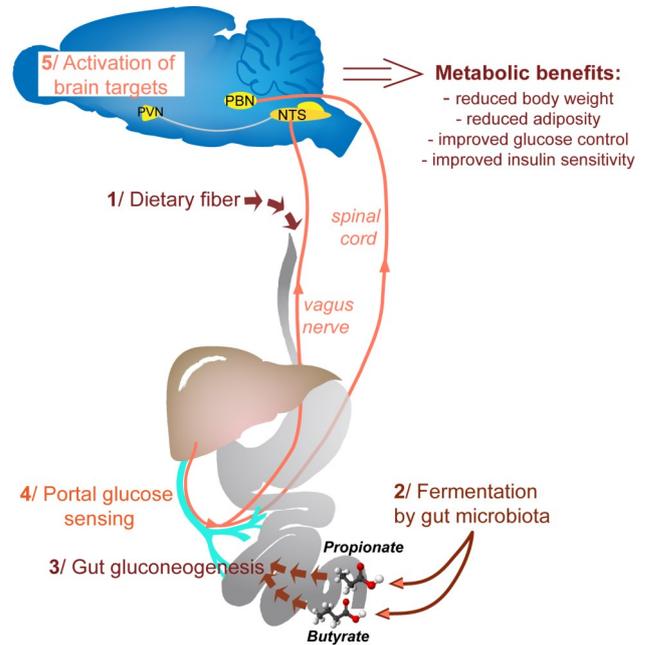
*Treasurer:* **Carole Rovère**, CNRS, Sofia Antipolis

### *Members:*

- **Youssef Anouar**, Inserm, Rouen
- **Julie Bakker**, GIGA Neurosciences, Liège
- **Alexandre Benani**, CNRS, Dijon
- **Xavier Bonnefont**, CNRS, Montpellier
- **Nicolas de Roux**, Inserm, Paris
- **Isabelle Franceschini-Laurent**, INRA, Tours
- **Stéphane Gasman**, CNRS, Strasbourg
- **Sakina Mhaouty-Kodja**, Inserm, Paris
- **Serge Luquet**, CNRS, Paris
- **Yves Tillet**, INRA, Nouzilly
- **Virginie Tolle**, Inserm, Paris
- **Claire-Marie Vacher**, Université de Paris Sud, Orsay

## Les fibres alimentaires exercent des effets bénéfiques sur le métabolisme via de multiples mécanismes

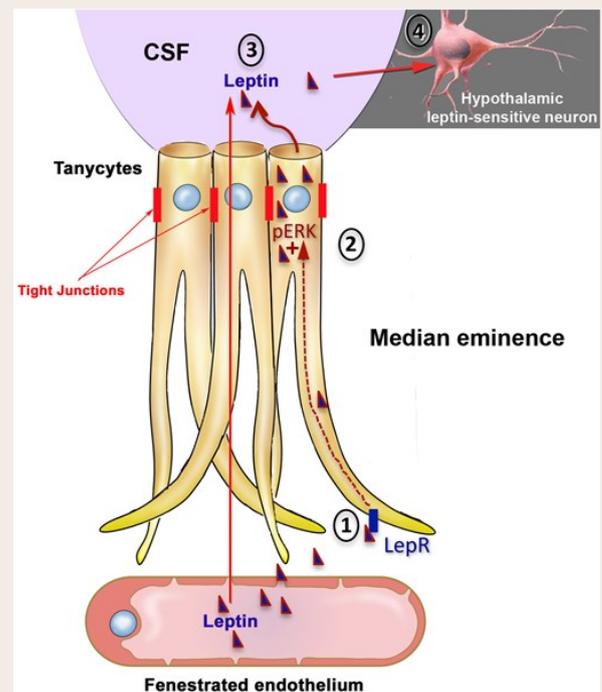
Les fibres alimentaires solubles que l'on trouve dans les fruits et légumes ont des effets anti-obésité et anti-diabète, mais les mécanismes sous-jacents étaient encore mal compris. Les fibres alimentaires solubles ne sont pas utilisables par les enzymes de mammifères et peuvent atteindre l'intestin distal pour être fermentées en acides gras à chaîne courte (AGCC) par le microbiote intestinal. En parallèle, des données récentes indiquent que la néoglucogénèse intestinale (NGI) a des effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique. Nous montrons dans cet article que les AGCC propionate et butyrate, qui sont générés par la fermentation des fibres solubles par le microbiote intestinal, activent la NGI par des mécanismes complémentaires. Le butyrate active l'expression des gènes de la NG par un mécanisme AMPc-dépendant tandis que le propionate, lui-même un substrat de la NGI, active l'expression des gènes de la NGI par l'intermédiaire d'un circuit neuronal intestin-cerveau impliquant le récepteur des acides gras FFAR3. Les avantages métaboliques sur le poids corporel et le contrôle glycémique induits par les AGCC ou les fibres alimentaires chez la souris normale sont absents chez les souris déficientes pour la NGI, en dépit de modifications similaires de la composition du microbiote intestinal. Ainsi, la régulation de la NGI peut expliquer les avantages métaboliques associés aux AGCC et aux fibres solubles.



**Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits.** De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. (2014) *Cell* 156(1-2):84-96.

## Les tanocytes: la voie d'entrée de la leptine dans l'hypothalamus

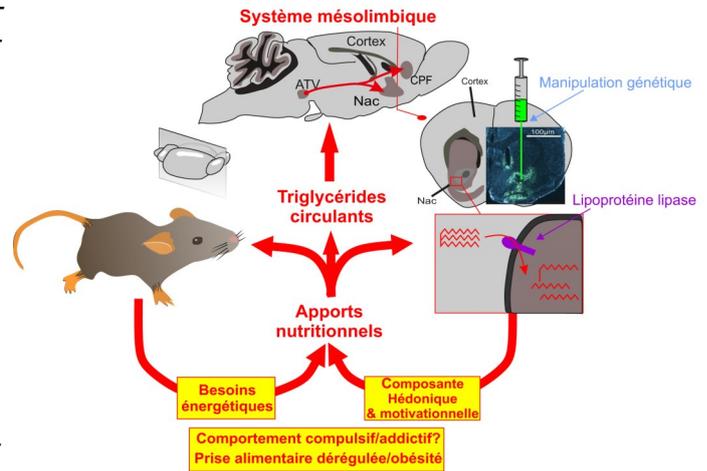
Cet article montre que les tanocytes, un type de cellules gliales spécialisées de l'hypothalamus dont les corps cellulaires bordent le plancher du troisième ventricule, sont impliqués dans le transport d'hormones métaboliques telles que la leptine de la circulation sanguine vers le cerveau et jouent ainsi un rôle clé dans le contrôle central de l'homéostasie énergétique. Ce transport tanocytaire de la leptine qui requiert l'activation de la voie de signalisation ERK par son récepteur pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la résistance à la leptine et pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique pour traiter l'obésité.



**Hypothalamic tanocytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain.** Balland E, Dam J, Langlet F, Caron E, Steculorum S, Messina A, Rasika S, Falluel-Morel A, Anouar Y, Dehouck B, Trinquet E, Jockers R, Bouret SG, Prevot V (2014) *Cell Metab* 19:293-301.

## Les triglycérides alimentaires régulent le circuit de la récompense

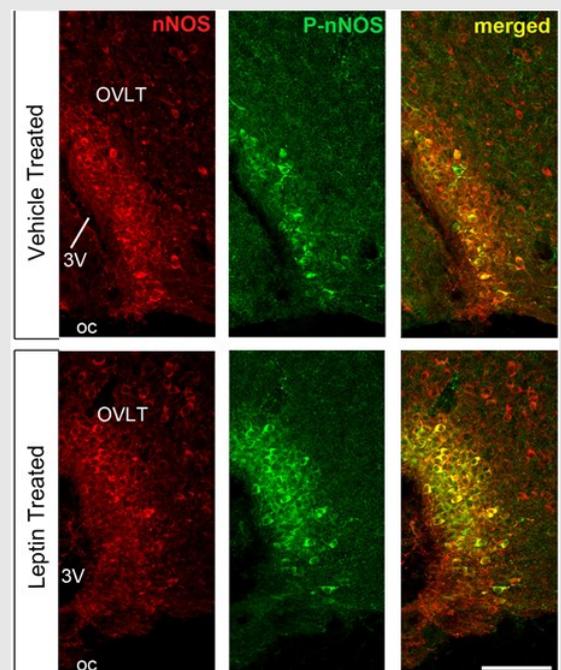
Au-delà d'une régulation homéostatique, le comportement alimentaire est modulé par des facteurs sensoriels comme le goût et l'odeur de la nourriture, ainsi que par des facteurs émotionnels, qui vont réguler l'aspect hédonique et motivationnel de la prise alimentaire. Cet aspect de la prise alimentaire est lié à la libération de dopamine au niveau du système de la récompense, qui est stimulée par les nourritures riches en calories ainsi que par différents objets de désir. De plus l'obésité et l'hypertriglycéridémie sont associées à des défauts dans la voie de signalisation de la dopamine suggérant que les triglycérides (TG) pourraient directement agir sur le système dit «de la récompense». Notre étude montre que la perfusion centrale de TG abolit la préférence pour des nourritures riches, diminue la composante motivationnelle associée à la recherche d'une récompense ainsi que l'activité locomotrice spontanée et en réponse à un psychostimulant. Nous montrons de plus que la détection des TG au niveau du striatum est dépendante du gène codant pour la lipoprotéine lipase (LPL). Enfin lors d'une exposition chronique aux TG, due à une perfusion intra carotidienne de longue durée ou chez l'animal rendu obèse par un régime gras, nous montrons que les TG agissent toujours au niveau central pour diminuer l'activité locomotrice spontanée et en réponse à un psychostimulant, mais n'ont plus d'action sur le tropisme alimentaire suggérant qu'une adaptation centrale similaire à celle observée lors de la consommation de drogue d'abus s'est mise en place. Ces résultats indiquent pour la première fois que les TG d'origine nutritionnelle pourraient agir, comme des drogues dures, sur le système mésocorticolimbique pour contrôler la composante motivationnelle et hédonique de la prise alimentaire.



**Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding.** Cansell C, Castel J, Denis R, Rouch C, Delbes A-C, Martinez, Mestivier D, Finan, Maldonado-Aviles JG, Rijnsburger M, Tschöp MH, DiLeone RJ, Eckel RH, la Fleur S, Magnan C, Hnasko TS, Luquet S (2014) *Mol Psychiatry* 19, 1095-1105.

## La leptine utilise les neurones à NO pour réguler la fonction de reproduction

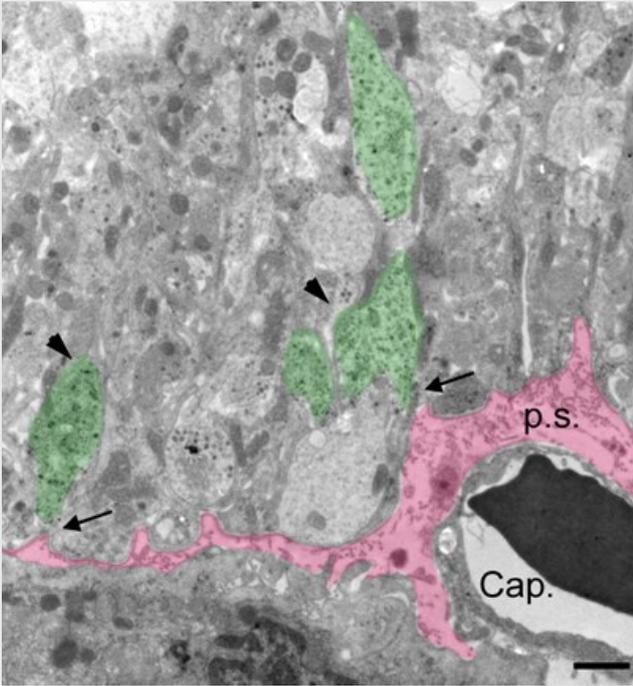
Les individus déficients en leptine, une hormone sécrétée par le tissu adipeux, n'ont pas de puberté et sont infertiles ; cependant, les mécanismes qui sous-tendent les effets de la leptine sur l'axe reproducteur sont inconnus. Cet article montre que la leptine agit sur les neurones synthétisant le monoxyde d'azote (NO) de la région préoptique de l'hypothalamus pour réguler les taux d'hormone lutéinisante (LH) circulants. Un modèle mathématique suggère que l'action de la leptine dans la région préoptique entraîne une sécrétion de NO en concentration suffisante pour induire la libération de gonadolibérine (GnRH), la neurohormone contrôlant la fertilité, puis celle de LH par l'hypophyse. Ces données démontrent que la leptine communique l'état des stocks énergétiques de l'individu aux neurones à GnRH via les neurones NOergiques de la région préoptique hypothalamique pour réguler la fertilité.



**Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction.**

Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, Vanacker C, Colledge W, d'Anglemont de Tassigny X, Garthwaite J, Bouret SG, Prevot V (2014) *J Clin Invest* 124:2550-2559.

## Les cellules endothéliales cérébrales contrôlent la libération de la GnRH

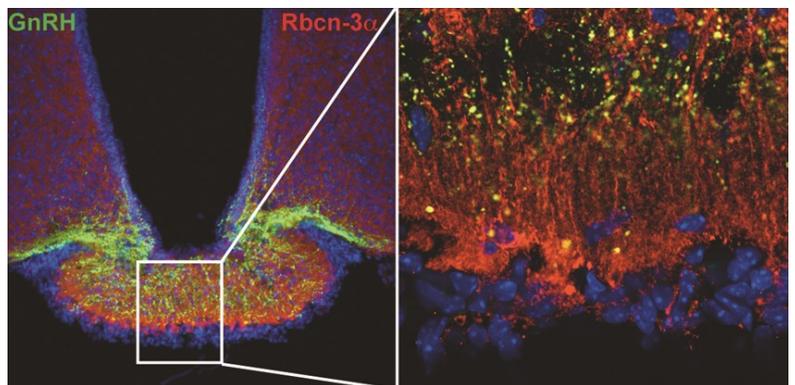


Chez l'embryon, les cellules endothéliales libèrent des facteurs chimiotropes tels que la sémaphorine 3A (Sema3A) qui régule la migration neuronale et le guidage axonal ; cependant, la possibilité pour les cellules endothéliales d'influer sur la fonction neuronale dans le cerveau adulte est inconnue. Cet article montre que les cellules endothéliales vasculaires libèrent la Sema3A pour promouvoir la croissance axonale de neurones hypothalamiques sécrétant la gonadolibérine (GnRH) vers les vaisseaux du système porte hypophysaire pour réguler la sécrétion du neuropeptide à des stades clé du cycle œstral, et notamment le jour du proestrus quand la GnRH induit l'ovulation. Les cellules endothéliales vasculaires apparaissent donc être des éléments doués de signalisation dynamique capables de transmettre des informations au cerveau pour contrôler des fonctions physiologiques vitales, telles que la survie de l'espèce.

**Brain Endothelial Cells Control Fertility through Ovarian-Steroid-Dependent Release of Semaphorin 3A.** Giacobini P, Parkash J, Campagne C, Messina A, Casoni F, Vanacker C, Langlet F, Hobo B, Cagnoni G, Gallet S, Hanchate NK, Mazur D, Tanaguchi M, Mazzone M, Verhaagen J, Ciofi P, Bouret SG, Tamagnone L, Prevot V (2014) *PLoS Biol* 12:e1001808.

## Dmlx2 code une protéine synaptique nécessaire au développement de l'axe gonadotrope

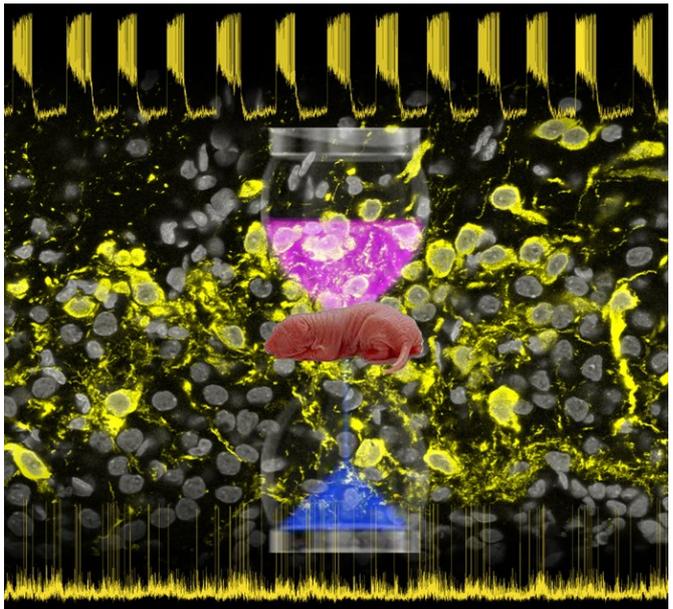
Cet article montre le lien entre le niveau d'expression de DMXL2 dans le cerveau et le développement d'un déficit gonadotrope associé à une ataxie proprioceptive, une anomalie de l'homéostasie du glucose et un retard mental chez trois frères nés de parents consanguins. La délétion conditionnelle de *Dmxl2* dans le cerveau de souris C57BL6 reproduit le déficit gonadotrope. L'analyse détaillée du phénotype montre une diminution des neurones GnRH dans l'OVLT des souris adultes. La Rabconnectin-3 $\alpha$  (*Rbcn-3 $\alpha$* ), la protéine codée par *Dmxl2*, est localisée dans les vésicules de sécrétion claires et les vésicules larges à corps denses dans les neurones GnRH ainsi que dans les tanycytes. Rabconnectin-3 $\alpha$  est également impliquée dans la sécrétion de l'insuline. Globalement, ce travail décrit un nouveau mécanisme de déficit gonadotrope du à une perte de neurones GnRH chez la souris adulte. Il révèle que le niveau de l'expression de *Dmxl2* contrôle le neurodéveloppement de la commande hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope et la survie des neurones GnRH. Ces résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour comprendre les maladies de la puberté et la maturation post-natale du réseau GnRH.



**Haploinsufficiency of *Dmxl2*, encoding a synaptic protein, causes infertility associated with a loss of GnRH neurons in mouse.** Tata B, Huijbregts L, Jacquier S, Csaba Z, Genin E, Meyer V, Leka S, Dupont J, Charles P, Chevenne D, Carel JC, Léger J, de Roux N. (2014) *PLoS Biol*. 12:e1001952.

## La testostérone néonatale inhibe un « pace-maker » hypothalamique

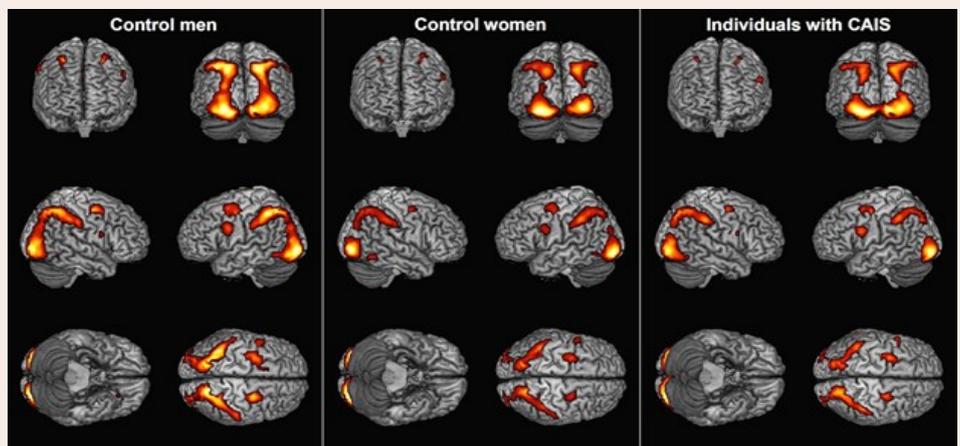
Le cerveau sécrète ses hormones dans le sang selon un rythme pulsatile dont l'origine est inconnue. Les auteurs montrent, concernant la libération de la neurohormone ocytocine, qui déclenche les contractions utérines et les montées de lait, que le rythme dépend d'un réseau neuronal de type locomoteur. Ainsi, chaque libération d'hormone est comme un nouveau pas que l'on fait, ou comme un nouveau cycle respiratoire d'inspiration-expiration. Le réseau en question est paradoxalement présent dans les deux sexes à la naissance mais il dégénère dès la première semaine de vie chez le mâle, qui n'en aura pas besoin par la suite, lors du processus de différenciation sexuelle du cerveau dont le développement s'accorde à la présence du testicule.



**Neonatal testosterone suppresses a neuroendocrine pulse generator required for reproduction.** Israel JM, Cabelguyen JM, Le Masson G, Oliet SH, Ciofi P (2014) *Nat Commun* 5:3285.

## La sensibilité aux androgènes détermine le « genre » de l'activité cérébrale

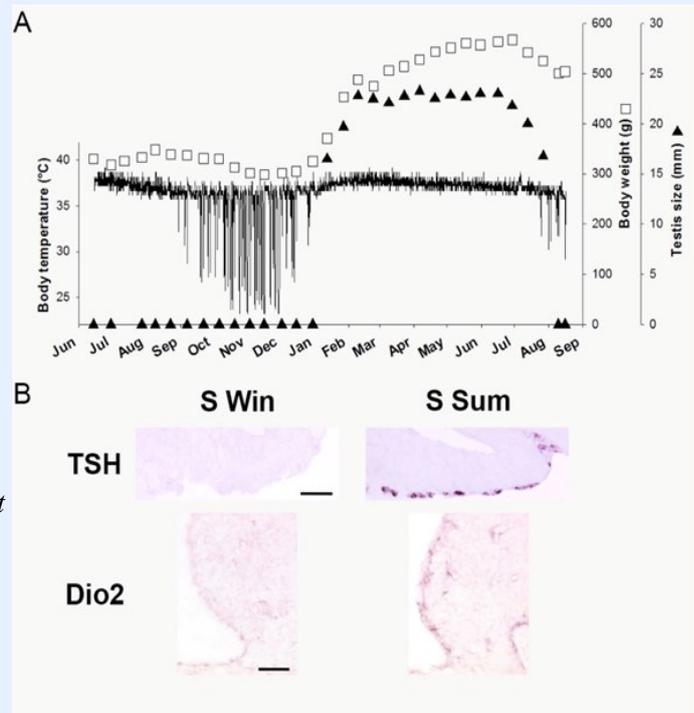
Les hormones sexuelles et les androgènes en particulier, ont été suggérés comme modulateurs clé dans la différenciation sexuelle du cerveau humain. Cependant, les effets potentiels des gènes portés par les chromosomes sexuels n'ont pas été bien étudiés chez l'homme. Les personnes présentant le syndrome d'insensibilité aux androgènes (CAIS), qui ont un caryotype 46, XY, mais un phénotype féminin du à une mutation dans le gène encodant le récepteur aux androgènes, nous permettent d'étudier les effets spécifiques des hormones gonadiques par rapport aux chromosomes sexuels sur les différences sexuelles neuronales. Nous avons donc comparé des hommes (46, XY, n = 30) et des femmes (46, XX ; n = 29) contrôles avec les individus CAIS (46,XY ; n = 21) sur une tâche de rotation mentale en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Des différences sexuelles signalées précédemment dans l'activation cérébrale lors d'une tâche de la rotation mentale ont été répliquées avec les hommes montrant plus d'activation dans le lobe pariétal inférieur que les femmes. Par contre, les individus CAIS montraient une activation typiquement féminine, suggérant une féminisation du cerveau. En conclusion, cette première étude d'imagerie cérébrale chez les individus CAIS suggère que la différence sexuelle dans l'activité cérébrale lors d'une tâche de rotation mentale reflète plutôt l'exposition aux hormones gonadiques que le sexe génétique.



**Neural activation during mental rotation in complete androgen insensitivity syndrome: the influence of sex hormones and sex chromosomes.** Van Hemmen J, Veltman DJ, Hoekzema E, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB, Bakker J. (2014) *Cerebral Cortex* Dec 1. pii: bhu280.

## L'horloge circannuelle régule la reproduction saisonnière via la TSH

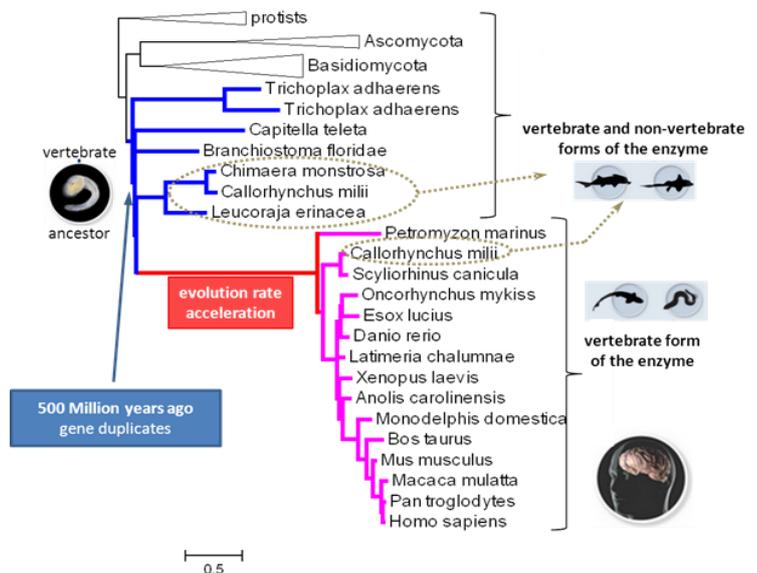
De nombreuses espèces saisonnières possèdent une horloge endogène circannuelle qui permet d'anticiper les modifications saisonnières de leur physiologie. Ce phénomène adaptatif est particulièrement important chez les animaux qui vivent en terrier ou hibernent pendant de longues périodes. La localisation de cette horloge et les mécanismes impliqués dans son fonctionnement endogène sont actuellement inconnus. Notre étude montre que l'horloge circannuelle agit au niveau de la pars tuberalis de l'hypophyse pour réguler la production de TSH qui, en aval, active les déiodinases des tanocytes responsables de la production de T3. Ainsi, l'horloge circannuelle régule la production de T3 hypothalamique qui contrôle l'activité des neurones à RF-amides impliqués de la reproduction et le métabolisme.



**A circannual clock drives expression of genes central for seasonal reproduction.** Sáenz de Miera C, Monecke S, Bartzen-Sprauer J, Laran-Chich MP, Pévet P, Hazlerigg DG, Simonneaux V (2014) *Curr Biol* 24:1500-1506.

## Apparition du temps dans le cerveau des vertébrés

L'enzyme arylalkylamine N-acétyltransférase (AANAT) catalyse l'acétylation de la sérotonine, avant dernière étape de la voie de synthèse de la mélatonine, l'hormone donneuse de temps. L'AANAT est absente chez les bactéries, les plantes et les invertébrés, où une forme apparentée se charge d'éliminer divers composés aminés. Mais à quel moment de l'évolution des Vertébrés la synthèse de mélatonine est-elle apparue? Ce travail montre que l'AANAT est une innovation des vertébrés résultant de la duplication du gène identifié chez les prochordés (AANAT type non-vertébré) il y a ~500 millions d'années. Une accélération de l'évolution de l'une des formes (AANAT type vertébré) l'a amené à préférer la sérotonine aux polyamines tout en multipliant par 100 sa puissance catalytique. Cette nouvelle AANAT a pu contribuer à l'évolution des yeux et de la glande pinéale à partir d'un photodétecteur ancestral commun et a permis la mise en place du système donneur de temps des vertébrés.



**Drastic neofunctionalization associated with evolution of the timezyme AANAT 500 Mya.** Falcón J, Coon SL, Besseau L, Cazaméa-Catalan D, Fuentès M, Magnanou E, Paulin CH, Boeuf G, Sauzet S, Jørgensen EH, Mazan S, Wolf YI, Koonin EV, Steinbach PJ, Hyodo S, Klein D (2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111:314-319

## *Des équipes à l'honneur*

En 2014, Catherine LLORENS-CORTES, Directrice du laboratoire "Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire", Inserm U1050, a obtenu le prix Galien France 2014.



En 2014, Sébastien Bouret, Chargé de Recherche au CNRS, membre de l'équipe 'Développement et plasticité du cerveau post-natal' (Inserm U837) a reçu la médaille de bronze du CNRS.



# 5 bonnes raisons d'adhérer à la Société de NeuroEndocrinologie

- 1 Un réseau interactif d'équipes de recherche
- 2 Une interface entre recherche fondamentale, clinique et agronomique
- 3 Des bourses d'échanges et de voyages
- 4 Des prix jeunes chercheurs
- 5 Un colloque annuel et des journées thématiques

