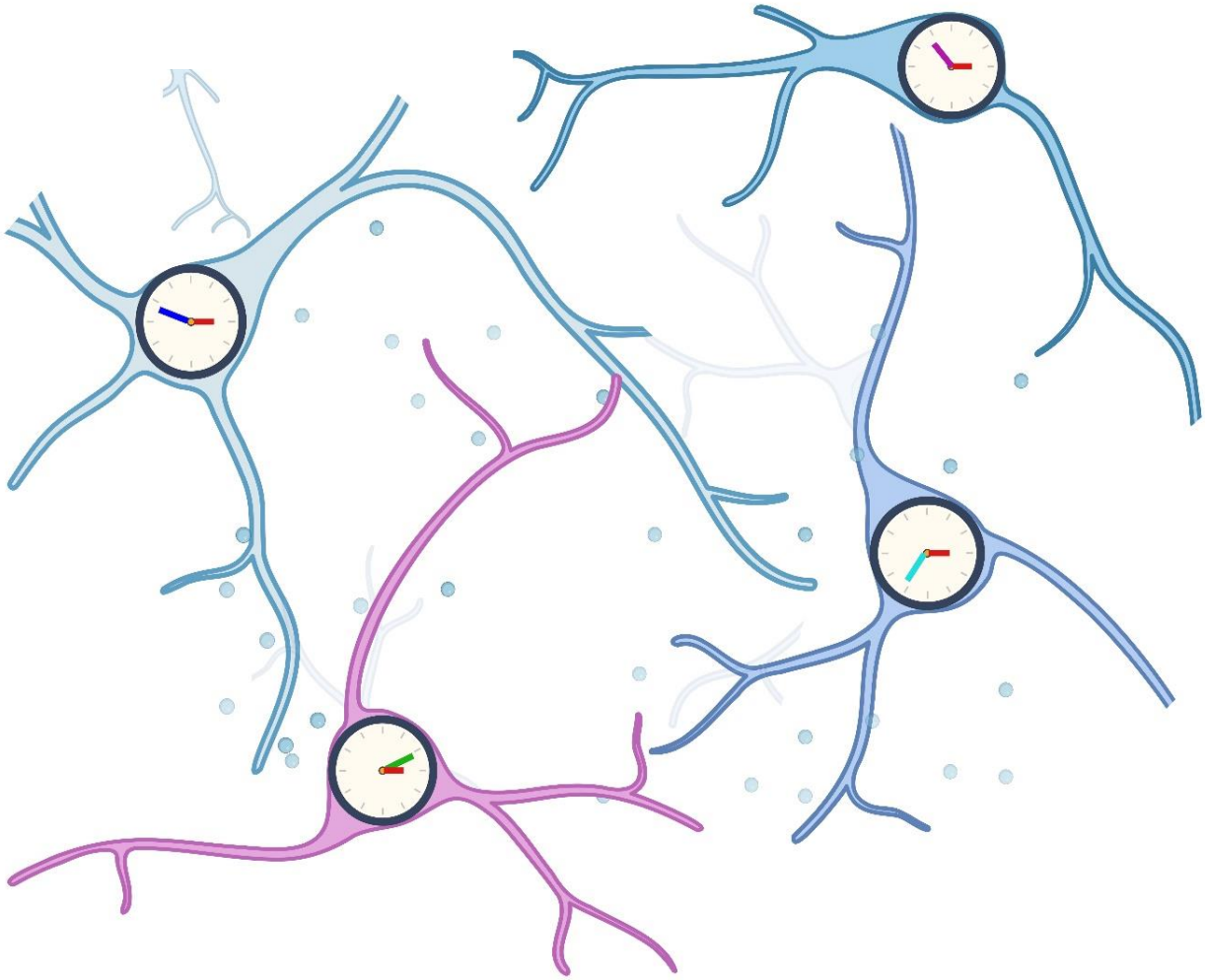
SNE Currents 2022



Dualité du calcium dans les noyaux suprachiasmatiques. *Les variations temporelles du calcium cellulaire combinent la cohérence essentielle à la précision de l'horloge circadienne (même orientation de la petite aiguille rouge), avec la diversité fonctionnelle des neurones (grande aiguille colorée). El Cheikh Hussein et al.,* ***PNAS Nexus.*** *2022 1: pgac112*

A summary of breakthroughs in Neuroendocrinology in 2022

https://www.neuroendocrinologie.fr/

Scientific Committee of 2022 French Society of Neuroendocrinology

Youssef Anouar (Rouen)	President
Hervé Tostivint (Paris)	Secretary
Ariane Sharif (Lille)	Treasurer
Sébastien Bouret (Lille)	President elect
Sakina Mhaouty-Kodja (Paris)	Secretary elect
Laurent Givalois (Montpellier)	Treasurer elect

Charlotte Cornil (Liège)
Muriel Darnaudéry (Bordeaux)
Xavier Fioramonti (Bordeaux)
Rachida Guennoun (Paris)
Vincent Hellier (Tours)
Fanny Langlet (Lausanne)
Agnès Martin (Montpellier)
Maïté Montero (Rouen)
Patricia Parnet (Nantes)
Amandine Stein (Lyon)
Didier Vieau (Lille)
Nicolas Vitale (Strasbourg)

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

List of selected papers

Adam N, Lachayze MA, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Mhaouty-Kodja S. Exposure to environmentally relevant doses of plasticizers alters maternal behavior and related neuroendocrine processes in primiparous and multiparous female mice. ***Environ Pollut****. 2022 315:120487. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120487.*

Ben Fradj S, Nédélec E, Salvi J, Fouesnard M, Huillet M, Pallot G, Cansell C, Sanchez C, Philippe C, Gigot V, Lemoine A, Trompier D, Henry T, Petrilli V, Py BF, Guillou H, Loiseau N, Ellero-Simatos S, Nahon JL, Rovère C, Grober J, Boudry G, Douard V, Benani A. Evidence for constitutive microbiota-dependent short-term control of food intake in mice: Is there a link with inflammation, oxidative stress, endotoxemia, and GLP-1? ***Antioxid Redox Signal****. 2022 37:349-369. doi: 10.1089/ars.2021.0095.*

Chachlaki K, Messina A, Delli V, Leysen V, Maurnyi C, Huber C, Ternier G, Skrapits K, Papadakis G, Shruti S, Kapanidou M, Cheng X, Acierno J, Rademaker J, Rasika S, Quinton R, Niedziela M, L'Allemand D, Pignatelli D, Dirlewander M, Lang-Muritano M, Kempf P, Catteau-Jonard S, Niederländer NJ, Ciofi P, Tena-Sempere M, Garthwaite J, Storme L, Avan P, Hrabovszky E, Carleton A, Santoni F, Giacobini P, Pitteloud N, Prevot V. NOS1 mutations cause hypogonadotropic hypogonadism with sensory and cognitive deficits that can be reversed in infantile mice. ***Sci Transl Med****. 2022 14:eabh2369. doi: 10.1126/scitranslmed.abh2369.*

Dromard Y, Arango-Lievano M, Borie A, Dedin M, Fontanaud P, Torrent J, Garabedian MJ, Ginsberg SD, Jeanneteau F. Loss of glucocorticoid receptor phosphorylation contributes to cognitive and neurocentric damages of the amyloid-β pathway. ***Acta Neuropathol Commun****. 2022 10:91. doi: 10.1186/s40478-022-01396-7.*

El Cheikh Hussein L, Fontanaud P, Mollard P, Bonnefont X. Nested calcium dynamics support daily cell unity and diversity in the suprachiasmatic nuclei of free-behaving mice. ***PNAS Nexus****. 2022 1: pgac112.*

El Mehdi M, Takhlidjt S, Devère M, Arabo A, Le Solliec MA, Maucotel J, Bénani A, Nedelec E, Duparc C, Lefranc B, Leprince J, Anouar Y, Prévost G, Chartrel N, Picot M. The 26RFa (QRFP)/GPR103 neuropeptidergic system in mice relays insulin signalling into the brain to regulate glucose homeostasis. ***Diabetologia.*** *2022 65:1198-1211. doi: 10.1007/s00125-022-05706-5.*

Herrera Moro Chao D, Kirchner MK, Pham C, Foppen E, Denis RGP, Castel J, Morel C, Montalban E, Hassouna R, Bui LC, Renault J, Mouffle C, García-Cáceres C, Tschöp MH, Li D, Martin C, Stern JE, Luquet SH. Hypothalamic astrocytes control systemic glucose metabolism and energy balance. ***Cell Metab.*** *2022 34:1532-1547.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.002.*

Houy S, Streit L, Drissa I, Rame M, Decraene C, Moog S, Brunaud L, Lanoix J, Chelbi R, Bihain F, Lacomme S, Lomazzi S, Campoli P, Vix M, Mutter D, Paramithiotis E, Dubessy C, Vitale N, Ory S, Gasman S. Dysfunction of calcium-regulated exocytosis at a single-cell level causes catecholamine hypersecretion in patients with pheochromocytoma. ***Cancer Lett****. 2022 ;543:215765. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215765. Epub 2022 Jun 6.*

Imbernon M, Saponaro C, Helms HCC, Duquenne M, Fernandois D, Deligia E, Denis RGP, Chao DHM, Rasika S, Staels B, Pattou F, Pfrieger FW, Brodin B, Luquet S, Bonner C, Prevot V. Tanycytes control hypothalamic liraglutide uptake and its anti-obesity actions. ***Cell Metab****. 2022 34:1054-1063.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2022.06.002.*

Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM, Timzoura FE, Candlish M, Eddarkaoui S, Malone SA, Silva MSB, Trova S, Imbernon M, Decoster L, Cotellessa L, Tena-Sempere M, Claret M, Paoloni-Giacobino A, Plassard D, Paccou E, Vionnet N, Acierno J, Maceski AM, Lutti A, Pfrieger F, Rasika S, Santoni F, Boehm U, Ciofi P, Buée L, Haddjeri N, Boutillier AL, Kuhle J, Messina A, Draganski B, Giacobini P, Pitteloud N, Prevot V. GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. ***Science.*** *2022 377:eabq4515. doi: 10.1126/science.abq4515.*

Martin H, Bullich S, Martinat M, Chataigner M, Di Miceli M, Simon V, Clark S, Butler J, Schell M, Chopra S, Chaouloff F, Kleinridders A, Cota D, De Deurwaerdere P, Pénicaud L, Layé S, Guiard BP, Fioramonti X. Insulin modulates emotional behavior through a serotonin-dependent mechanism. ***Mol Psychiatry****. 2022. doi: 10.1038/s41380-022-01812-3.*

Plastifiants environnementaux et comportement maternel

Les phtalates sont des polluants organiques ubiquitaires dans l'environnement, dû à leur utilisation massive notamment dans l'industrie plastique. Le di-2-éthylexyl phtalate (DEHP) est la substance la plus abondamment détectée dans l'environnement, mais d'autres sont également présentes. Leur effets anti-androgéniques notamment à de très fortes doses ont été largement décrits chez le mâle, mais leurs effets à des doses proches de l'exposition environnementale restent à déterminer. Dans la présente étude, des souris femelles adultes ont été exposées par voie orale à de faibles doses de DEHP seul (à 5 ou 50 µg/kg poids corporel/jour), ou en mélange environnemental de phtalates avant leur accouplement et pendant les périodes gestationnelle et lactationnelle. Le comportement maternel a été analysé chez des femelles lactantes après une première (primipares) et une seconde (multipares) gestation. L'exposition aux phtalates a réduit les comportements de soin prodigués aux petits et augmenté les comportements en dehors du nid, avec un nid de qualité inférieure à celui des mères contrôles. De plus, les petits issus de mères exposées aux phtalates ont effectué plus d'allaitement forcé. Dans le test de rapatriement des petits, les mères exposées aux phtalates ont rapatrié leurs petits plus rapidement probablement en réponse à l'émission plus importante de vocalisations ultrasonores par leur progéniture en comparaison avec les portées issues des mères contrôles. Ces modifications comportementales ont été associées à une diminution du nombre de neurones immunoréactifs pour l'ocytocine dans le noyau paraventriculaire et le noyau de la commissure antérieure, et pour le récepteur des estrogènes α dans la région préoptique médiane. Une diminution de la densité des épines dendritiques a été aussi observée dans la région préoptique, suggérant une altération de la connectivité neuronale dans cette région. Cette étude montre que l'exposition à des doses environnementales de phtalates perturbe le comportement maternel des femelles primipares et multipares, probablement *via* un mode d'action endocrinien impliquant les œstrogènes et l'ocytocine, voies de signalisation importantes pour l'expression de ce comportement. Ces résultats avec notre travail récent montrant que l'exposition à de telles doses perturbe également le cycle oestral et le comportement sexuel chez la femelle (Adam et al., EHP 2021) soulèvent des préoccupations pour la santé reproductive humaine et animale.

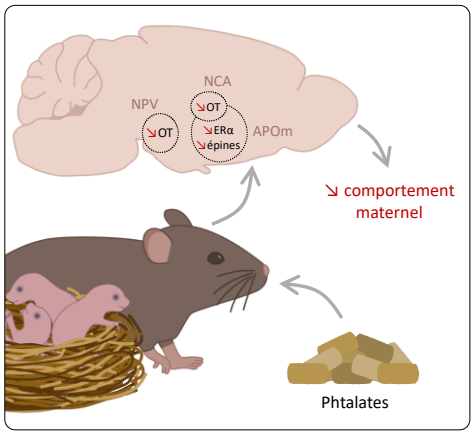


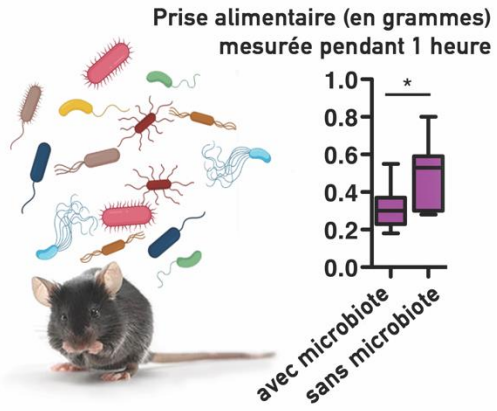
Figure. L'exposition de femelles adultes à de faibles doses de phtalates entraîne une forte perturbation de leur comportement maternel. Cela est associé au niveau neural à une diminution de l'immunoréactivité à l'ocytocine (OT) dans le noyau paraventriculaire (NPV) et le noyau de la commissure antérieure (NCA), et une réduction de l'immunoréactivité au récepteur des estrogènes α (ERα) et de la densité des épines dendritiques dans l'aire préoptique médiane (APOm).

Adam N, Lachayze MA, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Mhaouty-Kodja S. Exposure to environmentally relevant doses of plasticizers alters maternal behavior and related neuroendocrine processes in primiparous and multiparous female mice. ***Environ Pollut****. 2022 315:120487. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120487*

Environmental plasticizers and maternal behavior

Phthalates are widespread in the environment, due to their massive use including in the plastic industry. Di-2-ethylexyl phthalate (DEHP) is the most abundant phthalate, but others phthalates are also present in the environment. While their anti-androgenic effects have been widely described in particular at high doses in males, their potential effects at environmental doses have yet to be determined. In the present study, adult female mice were orally exposed to low doses of DEHP alone (at 5 or 50 µg/kg body weight/day) or in an environmental mixture of phthalates before mating and during the gestational and lactational periods. Maternal behavior was analyzed in lactating females after a first (primiparous) and second (multiparous) gestation. Analyses showed that phthalate-exposed dams exhibited less behaviors directed towards pup and more behaviors outside the nest, with a low nest score compared to control dams. In addition, pups born from phthalate-exposed dams performed more forced nursing. In the pup-retrieval test, phthalate-exposed dams were faster to retrieve their pups to the nest, probably in response to the higher emission of ultrasonic vocalizations by their offspring, compared to litters born from control dams. These behavioral changes were associated with reduced number of oxytocin-immunoreactive (ir) neurons in the paraventricular and anterior commissure nuclei, and estrogen receptor α-ir neurons in the medial preoptic area. Reduced dendritic spine density was also observed in the preoptic area, suggesting altered neuronal connectivity in this region. This study shows that exposure to environmental doses of phthalates disrupts maternal behavior in both primiparous and multiparous females, probably through an endocrine mode of action involving estrogens and oxytocin, key signaling pathways in the processing of maternal behavior. This together with our recent studies showing that exposure to environmental doses of phthalates disrupts the estrous cycle and sexual behavior in females (Adam et al., EHP 2021) raise concerns for human and animal reproductive health.

Et si notre appétit était contrôlé quotidiennement et naturellement par notre microbiote intestinal ?



L'intestin est habité par des milliards de microbes qui influencent directement le métabolisme et la santé de l'hôte. Le microbiote intestinal semble même agir sur la prise alimentaire. En effet, la consommation de certains prébiotiques (substrats microbiens) et probiotiques (souches bactériennes vivantes) peuvent agir sur le comportement alimentaire des animaux de laboratoire et aussi modifier l'appétit chez l'Homme. Des expériences de transplantation fécale ou l'administration de substances actives d'origine bactérienne confortent cette théorie. De même, les dysbioses associées à l'obésité, au diabète ou à l'anorexie mentale suggèrent fortement une relation entre microbes et comportement alimentaire de l'hôte. Ces observations qui reposent sur des manipulations expérimentales, nutritionnelles ou pharmacologiques, ou qui se réfèrent à un contexte pathologique, indiquent en fait qu'un changement dans la composition du microbiote peut influencer significativement le comportement alimentaire. Mais est-ce possible que le microbiote constitutif, non modifié ni par la maladie ni par un traitement, agisse réellement sur la régulation de la prise alimentaire ? C'est ce que nous avons recherché récemment. Pour cela, une expérience de perte fonction chez la souris a été mise en place, et des différences comportementales ont recherché entre des animaux témoins et des animaux dont la flore intestinale a été retirée par antibiothérapie à spectre large. Le comportement alimentaire face à un repas standard ou un repas hypercalorique riche en graisses a été enregistré pendant 1 heure dans les 2 groupes d'animaux. Les animaux sans microbiote se sont comportés comme les animaux témoins lors de la consommation du repas standard, indiquant que le microbiote n'influence pas la prise alimentaire systématiquement. En revanche, les animaux sans microbiote ont davantage mangé lorsque le repas était riche en graisses. Ces résultats mettent en évidence un effet anorexigène du microbiote constitutif, qui apparaît en fonction les aliments consommés, et qui est perdu chez les animaux traités aux antibiotiques. Cet effet est corrélé avec une signature métabolique microbienne postprandiale spécifique du repas gras, détectable au niveau intestinal et systémique, et qui pourrait donc être perçu par le cerveau et/ou le système nerveux entérique. Cette étude fournit la preuve que le microbiote endogène participe à la régulation à court terme de la prise alimentaire. Ces résultats indiquent également que le pouvoir satiétogène spécifique des aliments intègre une interaction avec l'activité du microbiote intestinal.

Ben Fradj S, Nédélec E, Salvi J, Fouesnard M, Huillet M, Pallot G, Cansell C, Sanchez C, Philippe C, Gigot V, Lemoine A, Trompier D, Henry T, Petrilli V, Py BF, Guillou H, Loiseau N, Ellero-Simatos S, Nahon JL, Rovère C, Grober J, Boudry G, Douard V, Benani A. Evidence for Constitutive Microbiota-Dependent Short-Term Control of Food Intake in Mice: Is There a Link with Inflammation, Oxidative Stress, Endotoxemia, and GLP-1? ***Antioxid Redox Signal****. 2022 37:349-369. doi: 10.1089/ars.2021.0095.*

Constitutive microbiota-dependent short-term control of food intake

The gut contains billions of microbes that influence the host's metabolism and health. The intestinal microbiota can even act on food intake. Indeed, consumption of certain prebiotics (microbial substrates) and probiotics (live bacterial strains) can affect the feeding behavior of laboratory animals and can also modify appetite in humans. Fecal transplantation or administration of active substances of bacterial origin support this theory. Similarly, dysbiosis associated with obesity, diabetes or anorexia nervosa clearly suggest a relationship between microbes and eating behavior of the host. Actually, these observations, which are based on experimental, nutritional or pharmacological manipulations, or which refer to a pathological context, indicate that a change in the composition of the microbiota can significantly influence eating behavior. But it was still unknown if the constitutive microbiota that has not been modified by disease or drugs, really influences food intake. This is what we investigated recently. A loss of function experiment in mice was designed and behavioral differences were assessed in control animals and microbiota-depleted animals, in which the gut microbiota had been removed by broad-spectrum antibiotic treatment. Eating behavior during a standard or a high-fat meal was recorded for 1 hour in the 2 groups of animals. Control and treated animals exhibited similar behavior on standard diet, indicating that the microbiota does not influence food intake systematically. On the other hand, treated animals ate more when the meal was hyperlipidic. These results reveal the anorectic effect of the constitutive microbiota, which appears according to the nature of the food and which is lost in animals treated with antibiotics. This effect is correlated with a specific postprandial microbial metabolic signature, which is associated to the high-fat meal at both the intestinal and the systemic level, and which might be sensed by the brain and/or the enteric nervous system. This study provides evidence that the endogenous microbiota is involved in the short-term regulation of food intake. These results also indicate that the specific satietogenic index of foods takes into account the activity of the intestinal microbiota.

La minipuberté : une période critique pour le développement du cerveau

La voie de signalisation du monoxyde d'azote (NO) dans les neurones hypothalamiques est impliquée dans la régulation de la sécrétion des neurones à gonadolibérine, ou GnRH, qui contrôlent la reproduction. Nous avons identifié des mutations hétérozygotes perte de fonction de *NOS1* chez des patients présentant une absence de puberté et une infertilité, une condition appelée hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Ces patients présentaient également d'autres phénotypes, notamment une anosmie, une perte d'audition et une déficience intellectuelle. La déficience en *Nos1* chez la souris résulte aussi en une perte de l'olfaction, l'audition et la cognition, en plus d'une altération de la reproduction. L'inhibition pharmacologique de la production de NO chez les souris infantiles a révélé une fenêtre temporelle critique au cours de laquelle l'activité de Nos1 façonne la minipuberté, qui est la première activation des gonades induite par la GnRH au cours du développement postnatal et qui se produit dès la deuxième semaine de vie chez l'homme comme chez la souris. Le traitement par NO inhalé à la minipuberté permet de corriger la maturation sexuelle et les déficiences comportementales chez les souris déficientes en *Nos1*. Ce traitement par NO inhalé pendant la fenêtre critique de la minipuberté présente donc un potentiel thérapeutique chez l'humain et pourrait être particulièrement bénéfique aux enfants nés prématurément qui présentent une minipuberté exacerbée et risquent de développer des altérations sensorielles et cognitives plus tard dans la vie. Cette hypothèse est actuellement testée dans un essai clinique conduit dans le cadre du consortium européen miniNO (https://www.minino-project.com).

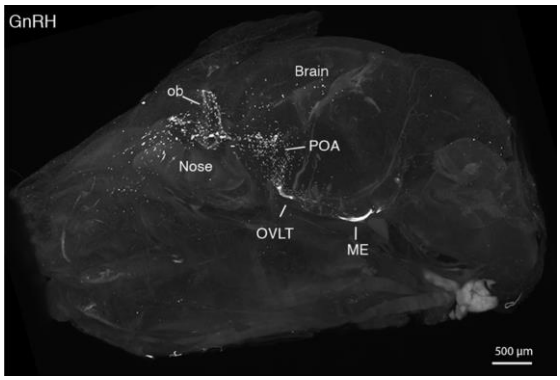


Figure. Distribution des neurones à GnRH (marquage blanc) qui contrôlent la fonction de reproduction et notamment la première activation de l'axe gonadotrope après la naissance que l'on appelle minipuberté, dans une tête entière de souris rendue transparente par la technique de iDISCO. L'altération de l'activité de ces neurones causes non seulement des troubles de la puberté et de la fertilité, mais aussi des comorbidités mentales et sensorielles.

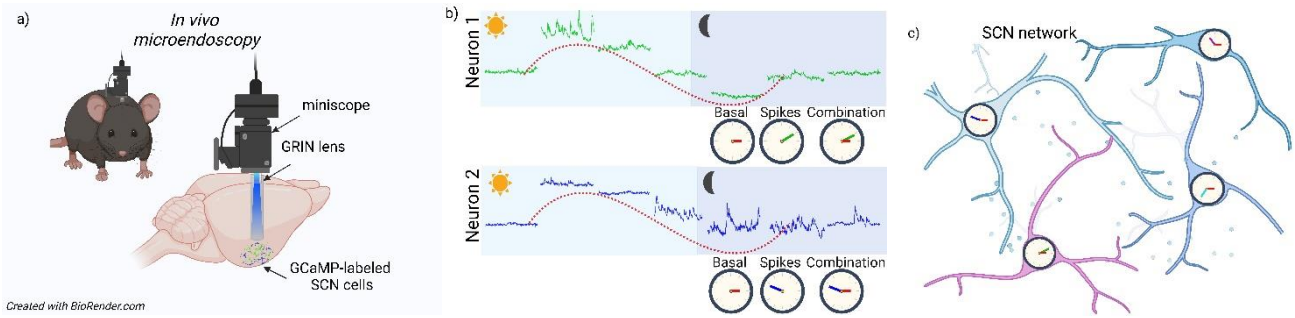
Chachlaki K, Messina A, Delli V, Leysen V, Maurnyi C, Huber C, Ternier G, Skrapits K, Papadakis G, Shruti S, Kapanidou M, Cheng X, Acierno J, Rademaker J, Rasika S, Quinton R, Niedziela M, L'Allemand D, Pignatelli D, Dirlewander M, Lang-Muritano M, Kempf P, Catteau-Jonard S, Niederländer NJ, Ciofi P, Tena-Sempere M, Garthwaite J, Storme L, Avan P, Hrabovszky E, Carleton A, Santoni F, Giacobini P, Pitteloud N, Prevot V. NOS1 mutations cause hypogonadotropic hypogonadism with sensory and cognitive deficits that can be reversed in infantile mice. ***Sci Transl Med****. 2022 14:eabh2369. doi: 10.1126/scitranslmed.abh2369.*

Identifying minipuberty as a critical period for brain development

The nitric oxide (NO) signalling pathway in hypothalamic neurons plays a key role in the regulation of the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), crucial for reproduction. We identified heterozygous *NOS1* loss-of-function mutations in patients with absent puberty and infertility, a condition named congenital hypogonadotropic hypogonadism. These patients also displayed additional phenotypes including anosmia, hearing loss and intellectual disability. *Nos1* deficiency in mice resulted in dose-dependent defects not only in sexual maturation but also olfaction, hearing and cognition. The pharmacological inhibition of NO production in infantile mice revealed a critical time window during which Nos1 activity shaped minipuberty, which is the first GnRH-driven activation of the gonads during postnatal development that occurs as soon as the second week of life in humans and mouse alike constitutes. Strikingly, inhaled NO treatment at minipuberty rescued both reproductive and behavioural phenotypes in *Nos1*-deficient mice. NO treatment during the minipubertal critical window thus holds therapeutic potential for humans and could particularly be beneficial in infants with premature birth who show exacerbated minipuberty and are at risk of developing sensory and cognitive alterations later in life. This hypothesis is currently under investigation within the framework of the European miniNO consortium (https://www.minino-project.com).

Deux dynamiques du calcium cellulaire donnent du rythme à l'horloge circadienne

Le calcium est un peu l'homme à tout faire dans nos cellules : il régule les divisions cellulaires, module l'expression des gènes, ou encore favorise la sécrétion des hormones. Dans le cerveau, les neurones communiquent par des signaux calciques très brefs, de quelques centaines de millisecondes à quelques secondes. Cependant, la concentration en calcium intracellulaire évolue parfois sur des échelles de temps beaucoup plus longues...notamment dans l'horloge interne qui coordonne nos rythmes biologiques avec le cycle jour-nuit. Là, les neurones présentent des variations atypiques de leur concentration en calcium, avec une période de 24 heures. La relation entre ces oscillations ultra-lentes et les signaux rapides classiques reste mal connue.
Nous avons utilisé un microscope miniaturisé pour visualiser les variations du calcium cellulaire au plus profond du cerveau de souris vigiles et libres de leurs mouvements (a). Cette technique d'imagerie de pointe, mise en œuvre pour la première fois dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus où se trouve l'horloge circadienne, a révélé que des signaux calciques rapides de faible amplitude se greffent sur les oscillations lentes de la concentration basale en calcium (b). De façon remarquable, ces deux composantes évoluent indépendamment l'une de l'autre au cours des 24 heures, telles la petite et la grande aiguille de nos montres. Cette particularité permet de concilier la cohérence intercellulaire essentielle à la précision de notre horloge interne (unicité de la dynamique calcique lente, signalée par la petite aiguille rouge dans la Figure b-c) et une diversité fonctionnelle (grande aiguille colorée dans la Figure b-c; les groupes de neurones avec des profils d'activité rapide différents pourraient contribuer à des fonctions différentes). Plus généralement, ces nouvelles combinaisons entre dynamiques lente et rapide élargissent le code calcique des neurones de mammifères.



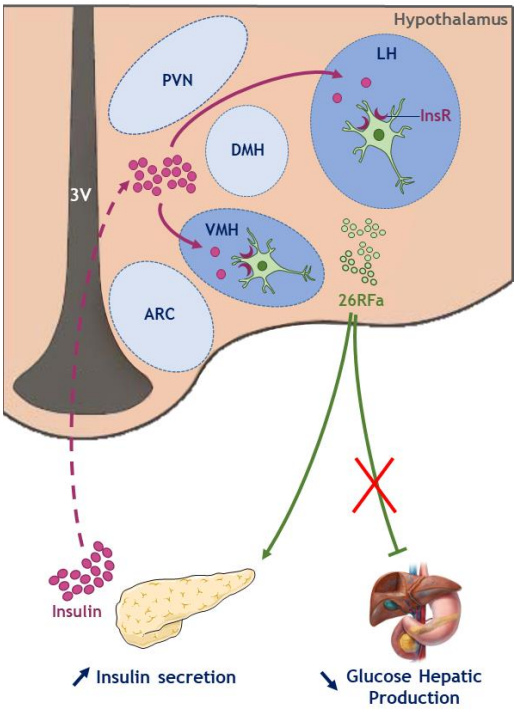
El Cheikh Hussein L, Fontanaud P, Mollard P, Bonnefont X. Nested calcium dynamics support daily cell unity and diversity in the suprachiasmatic nuclei of free-behaving mice. ***PNAS Nexus****. 2022 1(3): pgac112.*

Two dynamics in cellular calcium ticking in the circadian clock

Calcium is a kind of jack-of-all-trades in our cells: it regulates cell division, modulates gene expression, and promotes the secretion of hormones. In the brain, neurons communicate through very brief calcium signals, lasting a few hundred milliseconds to a handful of seconds. However, the intracellular calcium concentration sometimes evolves over much longer time scales...especially in the internal clock that coordinates our biological rhythms with the day-night cycle. There, neurons show atypical variations in their calcium concentration, with a 24-hour period. The relationship between these ultra-slow oscillations and the classical fast signals remains poorly understood.
We used a miniaturized microscope to visualize cellular calcium variations deep in the brain of free-moving mice (a). This state-of-the-art imaging technique, implemented for the first time in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus where the circadian clock is located, revealed that fast, low-amplitude calcium signals are superimposed upon slow oscillations in basal calcium concentration (b). Remarkably, these two components evolve independently over 24 hours, like the short and long hands of a wrist-watch. This feature reconciles the intercellular coherence essential to the precision of our internal clock (unicity of the slow calcium dynamics, as depicted by the red short hand in Figure b-c) and functional diversity (colored long hand in Figure b-c; sets of neurons with different fast activity profiles may contribute to different functions). More generally, such new combinations between slow and fast dynamics expand the calcium code of mammalian neurons.

Dans le cerveau, l'insuline cible le système neuropeptidergique 26RFa pour réguler l'homéostasie du glucose dans l'organisme

Au cours des deux dernières décennies, l'importance de la contribution du système nerveux central au maintien de l'homéostasie du glucose dans l'organisme a été mise en évidence. Cependant, les mécanismes moléculaires et les réseaux neuronaux impliqués dans cette régulation restent largement inconnus. Dans cette étude, nous montrons que le 26RFa, un neuropeptide précédemment décrit comme étant impliqué dans la régulation périphérique de la glycémie et dans le contrôle du comportement alimentaire, améliore la tolérance au glucose chez les souris, lorsqu'il est administré de manière centrale. Pour aller plus loin, nos données révèlent que l'insuline cible les neurones hypothalamiques exprimant le 26RFa pour augmenter sa propre sécrétion périphérique dans un contexte d'hyperglycémie. Ces résultats identifient ainsi un relais clé pour la régulation centrale du métabolisme du glucose par l'insuline et un mécanisme entièrement nouveau participant à l'homéostasie globale du glucose dans l'organisme qui pourrait donc constituer une nouvelle cible pour le traitement du diabète.



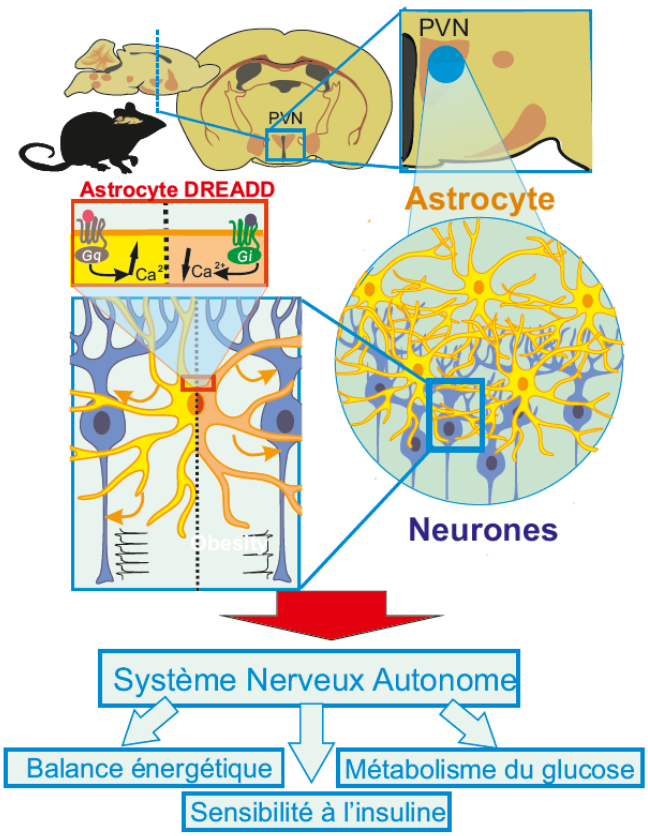
El Mehdi M, Takhlidjt S, Devère M, Arabo A, Le Solliec MA, Maucotel J, Bénani A, Nedelec E, Duparc C, Lefranc B, Leprince J, Anouar Y, Prévost G, Chartrel N, Picot M. The 26RFa (QRFP)/GPR103 neuropeptidergic system in mice relays insulin signalling into the brain to regulate glucose homeostasis. ***Diabetologia.*** *2022 65:1198-1211. doi: 10.1007/s00125-022-05706-5.*

In the brain, the insulin targets the 26RFa neuropeptidergic system to regulate glucose homeostasis in the body

The last two decades provided evidence that the central nervous system contributes significantly to the maintenance of glucose homeostasis in the body. However, the molecular mechanisms and neuronal networks involved in this regulation remain largely unknown. In this issue, we report that 26RFa, a neuropeptide previously found to be involved in the peripheral regulation of glycaemia and in the control of feeding behavior, improves glucose tolerance in mice, when administrated centrally. To go further, we show in this study that insulin targets the hypothalamic 26RFa-expressing neurons to increase its own peripheral secretion in a hyperglycemic context. These findings identify a key relay for the central regulation of glucose metabolism by insulin and an entirely new mechanism participating to the overall glucose homeostasis in the body. It may thus represent a new target for the treatment of diabetes.

Métabolisme et sensibilité à l'insuline : un nouveau rôle des astrocytes

Le cerveau enregistre en permanence des signaux hormonaux et nerveux qui lui permettent de connaître le statut énergétique de l'organisme et d'organiser une réponse adaptée : manger ou au contraire dépenser de l'énergie. Dans le cerveau, l'hypothalamus est reconnu comme une zone importante impliquée dans les mécanismes de régulation du métabolisme énergétique. Dans l'hypothalamus, plusieurs groupes de neurones, appelés « noyaux » sont mobilisés. Nous nous sommes intéressés notamment au noyau paraventriculaire (PVN) qui contient plusieurs populations de cellules contrôlant directement le métabolisme. En effet, aux côtés des neurones se trouvent des cellules appelées astrocytes, très nombreuses et dont le rôle était jusque-là essentiellement connu pour être un support à l'activité des neurones, notamment en leur fournissant l'énergie nécessaire pour fonctionner.



En combinant des approches de chémogénétique permettant de manipuler directement et spécifiquement l'activité calcique des astrocytes du PVN nous avons pu montrer que la modulation « positive » et « négative » des astrocytes du PVN via l'activation d'un récepteur chimérique couplé aux protéines Gq ou Gi respectivement se traduit par un contrôle bidirectionnel de l'activité calcique astrocytaire ainsi que de l'activité électrique des neurones voisins. De plus, l'activation d'une protéine Gq dans l'astrocyte produit une élévation des signaux calciques astrocytaires similaire à celle observée au cours de l'obésité. Chez l'animal obèse, l'activation ou l'inhibition des astrocytes du PVN se traduit par une détérioration ou une amélioration respectivement de la balance énergétique, du métabolisme du glucose et de la sensibilité à l'insuline via un mécanisme impliquant le contrôle par l'astrocyte du glutamate extracellulaire. Ce travail démontre un rôle dominant des astrocytes dans le contrôle du métabolisme énergétique.

Herrera Moro Chao D, Kirchner MK, Pham C, Foppen E, Denis RGP, Castel J, Morel C, Montalban E, Hassouna R, Bui LC, Renault J, Mouffle C, García-Cáceres C, Tschöp MH, Li D, Martin C, Stern JE, Luquet SH. Hypothalamic astrocytes control systemic glucose metabolism and energy balance. ***Cell Metab.*** *2022 34:1532-1547.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.002.*

Metabolism and insulin sensitivity: a new role for astrocytes

The brain permanently records hormonal and nervous signals that allow it to know the energy status of the body and to organize an adapted response: to eat or to spend energy. In the brain, the hypothalamus is recognized as an important area involved in the mechanisms of regulation of energy metabolism. In the hypothalamus, several groups of neurons, called "nuclei", are mobilized, notably the paraventricular nucleus (PVN). The latter contains several populations of cells directly controlling metabolism. Indeed, alongside the neurons are cells called astrocytes, which are very numerous and whose role was previously known to be essentially to support the activity of the neurons, in particular by providing them with the energy necessary to function. By combining chemogenetic approaches allowing to directly and specifically manipulate the calcium activity of PVN astrocytes, we were able to show that the "positive" and "negative" modulation of PVN astrocytes via the activation of a chimeric receptor coupled to Gq or Gi proteins respectively, results in a bidirectional control of astrocytic calcium activity as well as of the electrical activity of the neighboring neurons. Furthermore, activation of a Gq protein in the astrocyte produces an elevation of astrocytic calcium signals similar to that observed during obesity. In obese animals, activation or inhibition of PVN astrocytes results in deterioration or improvement respectively of energy balance, glucose metabolism and insulin sensitivity via a mechanism involving astrocyte control of extracellular glutamate. This work demonstrates a dominant role of astrocytes in the control of energy metabolism.

Mécanismes moléculaires de l'hypersécrétion hormonale des phéochromocytomes humains

La majorité des tumeurs neuroendocrines sont associées à une libération excessive et incontrôlée des hormones qu'elles produisent. Le phéochromocytome (Phéo) est une tumeur qui se développe à partir des cellules chromaffines de la glande médullosurrénale et qui libère une quantité anormalement élevée de catécholamines. La gestion clinique de cette tumeur est problématique car l'hypersécrétion de catécholamines dans le sang entraîne une hypertension artérielle sévère ainsi que des risques élevés d'accidents cardiovasculaires et de cardiomyopathies. Malheureusement, les mécanismes responsables de cette hypersécrétion ne sont pas connus.

En utilisant la technique d'ampérométrie à fibre de carbone, nous montrons que chaque cellule tumorale sécrète 2 à 3 fois plus de catécholamines, et ce avec une dynamique d'exocytose beaucoup plus rapide. De plus, nous montrons que l'expression de nombreuses protéines impliquées dans la régulation de l'exocytose des catécholamines est fortement augmentée dans les Phéos par rapport aux tissus non tumoraux. L'ensemble de ces données a permis de décrypter quelles étapes de l'exocytose fonctionnent anormalement dans les tumeurs, et de proposer des protéines potentiellement impliquées dans ce dérèglement. Ce travail améliore grandement la connaissance des mécanismes à l'origine de l'hypersécrétion des tumeurs neuroendocrines et ouvre des perspectives de recherche sur des stratégies thérapeutiques visant potentiellement à contrer cette sécrétion anarchique.

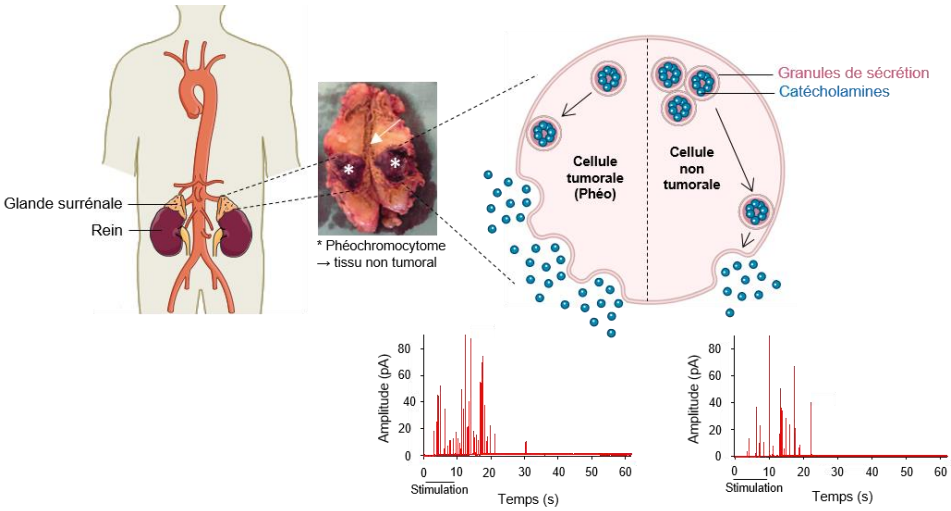


Figure. Analyse de la sécrétion des cellules tumorales humaines par ampérométrie à fibre de carbone. Chaque pic ampérométrique (traits rouges) correspond à la libération d'un granule de sécrétion par la cellule.

Houy S, Streit L, Drissa I, Rame M, Decraene C, Moog S, Brunaud L, Lanoix J, Chelbi R, Bihain F, Lacomme S, Lomazzi S, Campoli P, Vix M, Mutter D, Paramithiotis E, Dubessy C, Vitale N, Ory S, Gasman S. Dysfunction of calcium-regulated exocytosis at a single-cell level causes catecholamine hypersecretion in patients with pheochromocytoma. ***Cancer Lett****. 2022 ;543:215765. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215765. Epub 2022 Jun 6.*

Dysfunction of calcium-regulated exocytosis at a single-cell level causes catecholamine hypersecretion in patients with pheochromocytoma.

Neuroendocrine tumors constitute a heterogeneous group of tumors arising from hormone-secreting cells, and are generally associated with a dysfunction of secretion. Pheochromocytoma (Pheo) is a neuroendocrine tumor that develops from chromaffin cells of the adrenal medulla, and is responsible for an excess of catecholamine secretion leading to severe clinical symptoms such as hypertension, elevated stroke risk and various cardiovascular complications. Surprisingly, while the hypersecretory activity of Pheo is well known to pathologists and clinicians, it has never been carefully explored at the cellular and molecular levels. In the present study, we have combined catecholamine secretion measurement by carbon fiber amperometry on human tumor cells directly cultured from freshly resected Pheos, with the analysis by mass spectrometry of the exocytotic proteins differentially expressed between the tumor and the matched adjacent non-tumor tissue. In most patients, catecholamine secretion recordings from single Pheo cells revealed a higher number of exocytic events per cell, associated with faster kinetic parameters. Accordingly, we unravel significant tumor-associated modifications in the expression of key proteins involved in different steps of the calcium-regulated exocytic pathway. Altogether, our findings indicate that dysfunction of the calcium-regulated exocytosis at the level of individual Pheo cell is a cause of the tumor-associated hypersecretion of catecholamines.

Le “TRKage” des effets mnémoniques de l’hormone de stress dans les neurones alloués à l’apprentissage est déficitaire dans la maladie d’Alzheimer

Le domaine effecteur du récepteur de l’hormone de stress (le cortisol), peut adopter de nombreuses conformations, propices à la transduction de signaux spécifiques dans une cellule cible. Pourtant ce domaine présente un désordre structural intrinsèque dont le remodelage est complexe et énergivore. Au sein de ce domaine, la phosphorylation de résidus serine adjacents d’une proline capable d’adopter des formes plus stables (« isomères cis/trans ») permet d’abaisser le coût énergétique du repliement structural de ce domaine avec l’aide de protéines chaperons. Une phosphorylation disproportionnée sur certains résidus (dépendants ou indépendants du cortisol) est observée dans le cerveau de patients atteints de la maladie d’Alzheimer, et corrélée avec les déficits cognitifs. La délétion, dans un modèle de souris, des sites de phosphorylation spécifiques des neurones et indépendants du cortisol aggrave la mortalité, la neuropathologie et la cognition, sans affecter la déposition de protéine amyloïde ou la pathologie vasculaire typique des angiopathies cérébrovasculaires. Il est donc possible de dissocier les pathologies amyloïdes neuronales et vasculaires en ciblant des signalisations spécialisées du récepteur du cortisol.

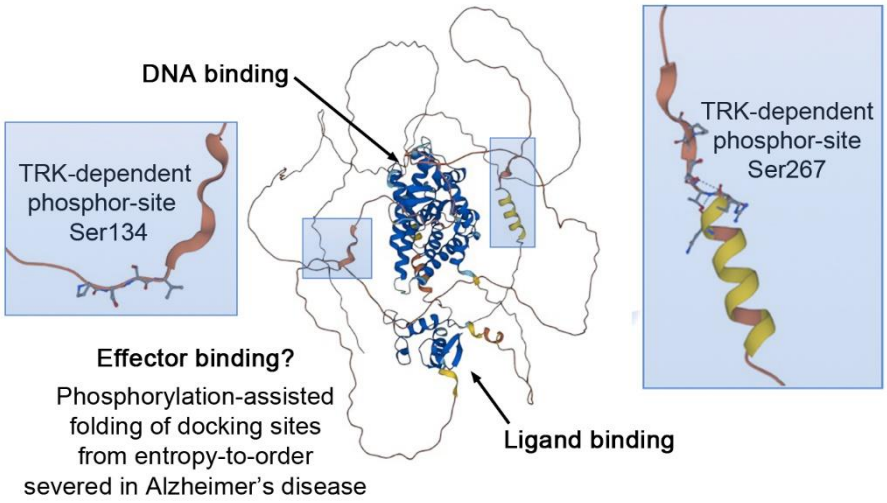


Figure. La phosphorylation du domaine de liaison aux effecteurs a un effet structurant. Les sites phosphorylés par la signalisation du BDNF via son récepteur TRK sont neurocentriques, nécessaires à l’apprentissage et consolidation de la mémoire et déficitaires dans la maladie d’Alzheimer.

Dromard Y, Arango-Lievano M, Borie A, Dedin M, Fontanaud P, Torrent J, Garabedian MJ, Ginsberg SD, Jeanneteau F. Loss of glucocorticoid receptor phosphorylation contributes to cognitive and neurocentric damages of the amyloid-β pathway. ***Acta Neuropathol Commun****. 2022 10:91. doi: 10.1186/s40478-022-01396-7*

“TRKing” neurons into experience-dependent glucocorticoid response severed in Alzheimer’s disease

Results of project STRESSAlz funded by France Alzheimer highlight a signaling pathway that sorts the beneficial from the deleterious effects of the stress hormone cortisol on neuronal connectivity and memory. The quest for identifying dissociative glucocorticoids for translation in human neurological diseases has been deceptive. A major difficulty has been to define the minimal components of cortisol signaling to target safely given its pleiotropic effects throughout the body for preparing stress adaptation. Phosphorylation of the glucocorticoid receptor by BDNF via its receptor TRK-B is specific of the brain, neuronal cells, and triggered in the context of neuronal activity allocated to behavioral experience. Visionary scientists like Pr. Han Seyle had already established that “*stress hormones depend on conditioning factors, under which influence a normally well tolerated stress can become pathogenic*”. Phosphorylation at BDNF-dependent sites is downregulated while upregulated at cortisol-dependent sites in patients with Alzheimer’s disease compared to age-matched healthy controls. The ratio of BDNF-dependent versus cortisol-dependent phosphorylation correlates with cognitive impairment, and genetic deletion of the BDNF-dependent sites in mice increased mortality, progression of neuropathology and cognitive decline. These findings have important translational implications as they provide a novel approach to dissociate the beneficial from toxic effects of cortisol for improving memory and cognition in Alzheimer dementia by identifying allosteric drugs that promote structural folding of the intrinsically disordered effector domain of the receptor.

Les tanycytes transportent les peptides médicaments du sang vers le cerveau!

Le liraglutide, un médicament antidiabétique et agoniste du récepteur du peptide 1 de type glucagon (GLP1R), a récemment été autorisé pour traiter l'obésité chez les personnes atteintes ou non de diabète de type 2. Malgré ses nombreux avantages métaboliques, le mécanisme et le site d'action du liraglutide restaient obscurs. Cette nouvelle étude démontre que le liraglutide est acheminé vers les cellules cibles de l'hypothalamus de la souris par des cellules épendymogliales spécialisées appelées tanycytes, en contournant la barrière hémato-encéphalique classique formée par les cellules endothéliales. Le fait d'inhiber l'expression de GLP1R dans les tanycytes ou d'inhiber la transcytose des tanycytes par l'expression de la neurotoxine botulique entrave non seulement le transport du liraglutide dans le cerveau et l'activation de ses neurones hypothalamiques cibles, mais bloque également ses effets sur la prise alimentaire, le poids corporel et la masse grasse, ainsi que l'oxydation des acides gras. Collectivement, ces données indiquent que l'activation des neurones hypothalamiques induite par le liraglutide et ses effets métaboliques en aval sont véhiculés par son transport à travers les tanycytes dans l'hypothalamus médiobasal, renforçant la notion que les tanycytes jouent un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie métabolique en contrôlant le dialogue entre l'hypothalamus et le reste du corps.

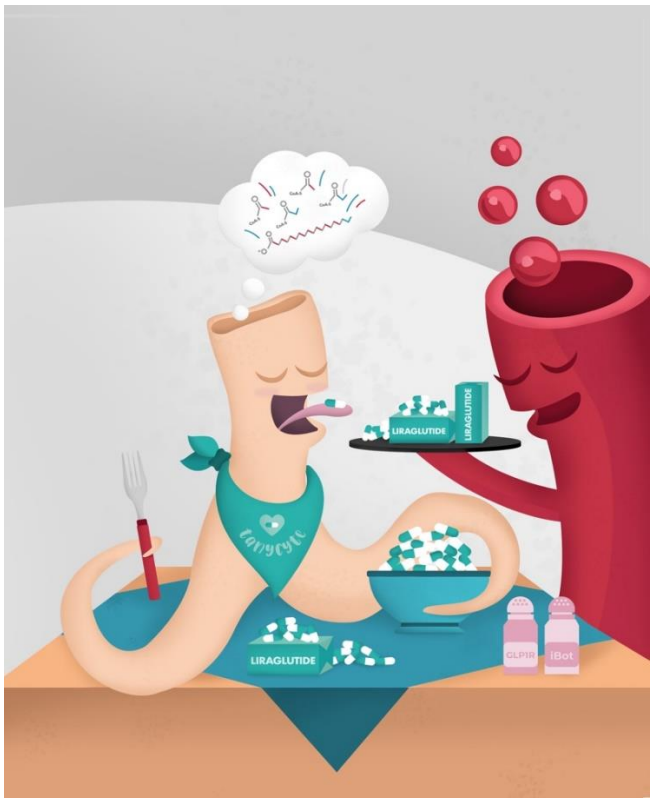


Figure. Dessin illustrant la capture par les tanycytes du liraglutide apporté par le sang dans l'hypothalamus

Imbernon M, Saponaro C, Helms HCC, Duquenne M, Fernandois D, Deligia E, Denis RGP, Chao DHM, Rasika S, Staels B, Pattou F, Pfrieger FW, Brodin B, Luquet S, Bonner C, Prevot V. Tanycytes control hypothalamic liraglutide uptake and its anti-obesity actions. ***Cell Metab****. 2022 34:1054-1063.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2022.06.002.*

Tanycytes transport drug peptides from blood to the brain!

Liraglutide, an antidiabetic drug and agonist of the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) was recently approved for the treatment of obesity in people with and without type 2 diabetes. Despite its many metabolic benefits, the mechanism and site of action of liraglutide remained unclear. This new study demonstrates that liraglutide is delivered to target neurons in the mouse hypothalamus by specialized ependymoglial cells called tanycytes, bypassing the classical blood-brain barrier formed by endothelial cells. Inhibiting GLP1R expression in tanycytes or inhibiting tanycyte transcytosis by botulinum neurotoxin expression not only impedes liraglutide transport into the brain and activation of its target hypothalamic neurons, but also blocks its effects on food intake, body weight, and fat mass, and fatty acid oxidation. Collectively, these data indicate that liraglutide-induced activation of hypothalamic neurons and its downstream metabolic effects are mediated by its transport through tanycytes in the medial-basal hypothalamus, reinforcing the notion that tanycytes play a fundamental role in the regulation of metabolic homeostasis by controlling the dialogue between the hypothalamus and the rest of the body.

L’administration pulsatile de GnRH mobilise la réserve cognitive dans la Trisomie 21

Il n'existe actuellement aucun traitement viable pour les déficits cognitifs et olfactifs de la Trisomie 21 (T21). Nous montrons dans un modèle de T21 (souris Ts65Dn) que ces symptômes neurologiques sont étroitement liés à une diminution post-pubertaire de l'expression hypothalamique et extra-hypothalamique d'une molécule maîtresse contrôlant la reproduction - l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) - et semblent liés à un déséquilibre dans un réseau de microARN-gènes connu pour réguler la maturation des neurones à GnRH ainsi qu'à une altération de la transmission synaptique hippocampique. Les interventions épigénétiques, cellulaires, chemogénétiques et pharmacologiques qui rétablissent les niveaux physiologiques de GnRH abolissent les déficits olfactifs et cognitifs chez les souris Ts65Dn, tandis que le traitement par GnRH pulsatile améliore la cognition et la connectivité cérébrale chez les patients adultes atteints de T21. Nous avons donc découvert que la GnRH joue un rôle dans l'olfaction et la cognition, et que le traitement par GnRH pulsatile permet d’améliorer les déficits cognitifs dans ce syndrome. Un tel traitement pourrait potentiellement aussi être bénéfique pour mobiliser la réserve cognitive dans le cadre du vieillissement pathologique du cerveau tel que celui que l’on retrouve dans la maladie d’Alzheimer.

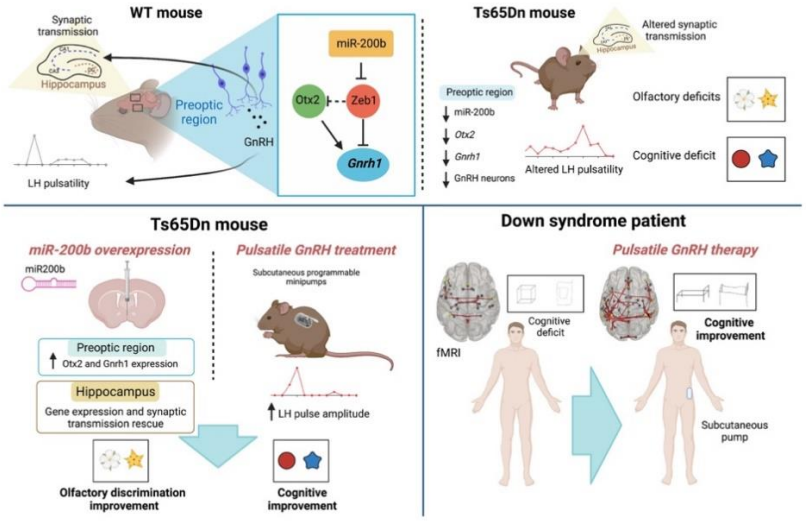


Figure. La thérapie à la GnRH pulsatile améliore la cognition chez les personnes porteuses de Trisomie 21. Les patients porteurs de Trisomie 21 présentent des déficiences olfactives et des troubles cognitifs en plus d’une déficience intellectuelle et des altérations de la maturation sexuelle. Les neurones à GnRH qui contrôlent la reproduction, se projettent également vers des zones du cerveau impliquées dans la cognition comme l'hippocampe. Chez la souris trisomique Ts65Dn, qui reproduit les caractéristiques des patients porteurs de Trisomie 21, l'expression de la GnRH disparaît progressivement au cours du développement postnatal. La thérapie par GnRH pulsatile chez les patients porteurs de Trisomie 21 améliore la connectivité du cerveau et la fonction cérébrale (UI/litre, unités internationales unités par litre).

Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM, Timzoura FE, Candlish M, Eddarkaoui S, Malone SA, Silva MSB, Trova S, Imbernon M, Decoster L, Cotellessa L, Tena-Sempere M, Claret M, Paoloni-Giacobino A, Plassard D, Paccou E, Vionnet N, Acierno J, Maceski AM, Lutti A, Pfrieger F, Rasika S, Santoni F, Boehm U, Ciofi P, Buée L, Haddjeri N, Boutillier AL, Kuhle J, Messina A, Draganski B, Giacobini P, Pitteloud N, Prevot V. GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. ***Science.*** *2022 377:eabq4515. doi: 10.1126/science.abq4515.*

Unlocking cognition with pulsatile GnRH in Down Syndrome

There is currently no viable treatment for the cognitive and olfactory deficits of Trisomy 21 (T21). We show in a model of T21 (Ts65Dn mice) that these neurological symptoms are closely related to a post-pubertal decrease in hypothalamic and extra-hypothalamic expression of a master molecule controlling reproduction - gonadotropin-releasing hormone (GnRH) - and appear to be linked to an imbalance in a microRNA-gene network known to regulate the maturation of GnRH neurons as well as to an alteration in hippocampal synaptic transmission. Epigenetic, cellular, chemogenetic, and pharmacological interventions that restore physiological GnRH levels abolish olfactory and cognitive deficits in Ts65Dn mice, while pulsatile GnRH treatment improves cognition and brain connectivity in adult T21 patients. Thus, we have discovered that GnRH plays a crucial role in olfaction and cognition, and pulsatile GnRH treatment holds promise for improving cognitive deficits in this syndrome. Such treatment could potentially also be beneficial for mobilizing cognitive reserve in pathological brain aging such as that found in Alzheimer's disease.

Mieux comprendre les liens entre nutrition et cerveau : comment les sucres que nous consommons affectent le cerveau et nos émotions

Si l'on connaît depuis longtemps les conséquences de l'alimentation sur notre santé, l'objectif de nombreuses recherches est de comprendre comment ce que nous mangeons affecte directement notre cerveau et la santé cérébrale. L'objectif général de cet article était de comprendre comment les sucres affectent le cerveau et participent au contrôle des émotions. Les sucres peuvent agir directement sur le cerveau. Néanmoins, lorsqu'ils sont consommés, la concentration d'insuline (hormone produite par le pancréas) augmente dans le sang pour atteindre le cerveau. Ainsi, le but de cet article était de mettre en évidence l'effet de l'insuline sur l'activité de réseaux neuronaux et le contrôle des émotions. L'étude du lien entre la signalisation à l'insuline et les émotions était justifiée par le fait que la prévalence de la dépression et des troubles émotionnels est accrue chez des patients atteints de diabète. Les données de cet article montrent que le récepteur à l'insuline est exprimé sur les neurones sérotoninergiques (5-HT) et que l'insuline module directement leur activité électrique. Par ailleurs, nous montrons que l'action de l'insuline sur les neurones sérotoninergiques diminue les comportements de type anxieux des animaux et améliore la réponse aux antidépresseurs. Enfin, nous montrons que l'insuline n'est plus capable de moduler l'activité de ces neurones et de diminuer l'état anxieux d'animaux redus obèses par une alimentation hypercalorique riche en gras et en sucre, qui présentent des symptômes associés au diabète. L'effet de l'insuline sur le comportement a été étudié en réponse à des injections intranasales, une voie d'administration utilisée chez l'humain. Ainsi, les données générées par cet article ouvrent de nouvelles pistes pour améliorer l'humeur de patients atteints de diabète. Enfin, en plus de ces perspectives thérapeutiques, les données de cet article permettent de comprendre comment les sucres que nous consommons modulent nos humeurs en agissant sur une population neuronale particulière et pourquoi une mauvaise hygiène alimentaire à base de produits gras et sucrés qui induisent des troubles métaboliques impacte le cerveau et les émotions.

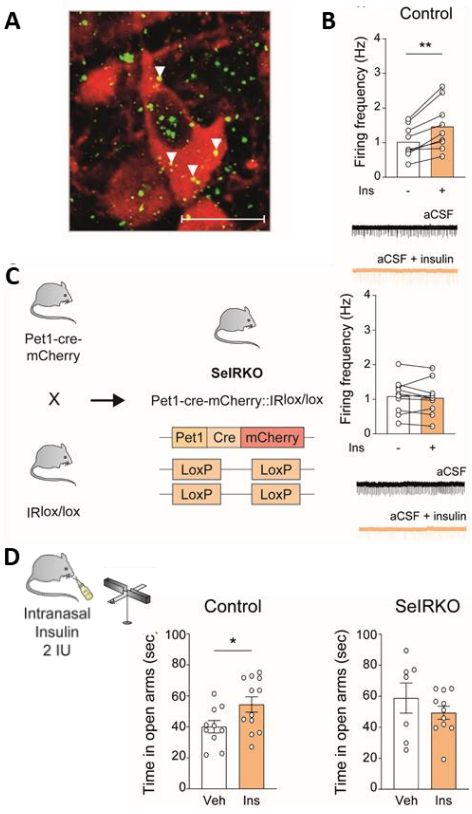


Figure. Le récepteur insuline (flèches blanches) est exprimés sur les neurones 5-HT (rouge, A). L'insuline augmente la fréquence de décharge de neurones 5-HT issus de souris contrôles (B) mais par de souris SeIRKO dont l'expression de l'IR est abolie sélectivement dans les neurones 5HT (C). L'injection intranasale d'insuline augmente le temps dans les bras ouverts de l'EPM de souris contrôles, montrant un effet anxiolytique de l'hormone, mais pas chez les souris SeIRKO (D).

Martin H, Bullich S, Martinat M, Chataigner M, Di Miceli M, Simon V, Clark S, Butler J, Schell M, Chopra S, Chaouloff F, Kleinridders A, Cota D, De Deurwaerdere P, Pénicaud L, Layé S, Guiard BP, Fioramonti X. Insulin modulates emotional behavior through a serotonin-dependent mechanism. ***Mol Psychiatry****. 2022. doi: 10.1038/s41380-022-01812-3.*

How does sugar consumption affect our brain and emotional behaviors?

While the consequences of food on health have long been known, the goal of much research is to understand how what we eat directly affects our brain. The general objective of this article, produced in collaboration between the NutriMind team from the NutriNeuro laboratory at Bordeaux Neurocampus and the REMEMBeR team from the CRCA in Toulouse, was to understand how sugars affect the brain and participate in the control of emotions. Sugars can act directly on the brain. However, when consumed, the concentration of insulin (a hormone produced by the pancreas) increases in the blood to reach the brain. Thus, the aim of this article was to highlight the effect of insulin on the activity of neural networks and the control of emotions. The study of the link between insulin signaling and emotions was justified by the fact that the prevalence of depression and emotional disorders is increased in patients with diabetes. Our data show that the insulin receptor is expressed on serotonin (5-HT) neurons and that insulin directly modulates their electrical activity. Furthermore, we show that the action of insulin on serotonergic neurons decreases anxiety-like behaviors in animals and improves the response to antidepressants. Finally, they show that insulin is no longer able to modulate the activity of these neurons and to reduce the state of anxiety in obese animals fed a high-caloric diet, presenting anxiety-like symptoms associated with diabetes. The effect of insulin on behavior has been studied in response to intranasal injections, a route of administration used in humans. Thus, the data generated by this article open up new avenues for improving mood of patients with diabetes. Finally, in addition to these therapeutic perspectives, data in this article help understanding how the sugars modulate our mood in acting on a particular neuronal population and why poor dietary habits based on fat and sugar products which induce disorders metabolic impact the brain and emotional health.