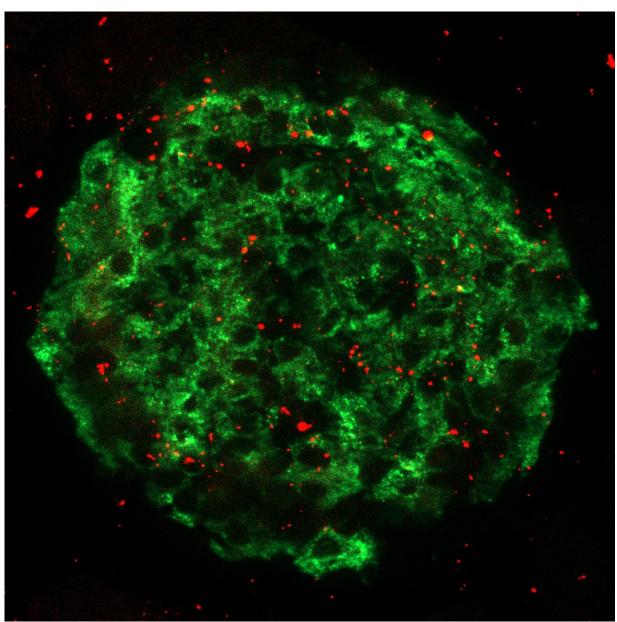
SNE Currents 2023



Innervation parasympathique sur un ilot de Langerhans de souris (insuline, en vert ; VChAT, en rouge). D'après **Park et al.,** doi: 10.1172/jci.insight.156397.

A summary of breakthroughs in Neuroendocrinology in 2023

https://www.neuroendocrinologie.fr/



Scientific Committee of 2023 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)
Daniela Cota (Bordeaux)
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)
Nicolas Vitale (Strasbourg)

Céline Cansell (Paris) Young scientist Cristina Miralpeix (Bordeaux) Young scientist

List of selected papers

Barbotin AL, Mimouni NEH, Kuchcinski G, Lopes R, Viard R, Rasika S, Mazur D, Silva MSB, Simon V, Boursier A, Pruvo JP, Yu Q, Candlish M, Boehm U, Bello FD, Medana C, Pigny P, Dewailly D, Prevot V, Catteau-Jonard S, Giacobini P. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. **EBioMedicine**. 2023 90:104535. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104535.

Brossaud J, Bosch-Bouju C, Marissal-Arvy N, Campas-Lebecque MN, Helbling JC, Webster SP, Walker BR, Fioramonti X, Ferreira G, Barat P, Corcuff JB, Moisan MP. Memory deficits in a juvenile rat model of type 1 diabetes are due to excess 11β-HSD1 activity, which is upregulated by high glucose concentrations rather than insulin deficiency. **Diabetologia**. 2023 66:1735-1747. doi: 10.1007/s00125-023-05942-3.

Delli V, Dehame J, Franssen D, Rasika S, Parent AS, Prevot V, Chachlaki K. Male minipuberty involves the gonad-independent activation of preoptic nNOS neurons. Free Radic Biol Med. 2023 194:199-208. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.040.

Dromard Y, Borie AM, Chakraborty P, Muscatelli F, Guillon G, Desarménien MG, Jeanneteau F. Disengagement of somatostatin neurons from lateral septum circuitry by oxytocin and vasopressin restores social-fear extinction and suppresses aggression outbursts in Prader-Willi syndrome model. **Biological Psychiatry** (pre-proof online) https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.016

Ducroq S, Duplus E, Penalva-Mousset L, Trivelloni F, L'honoré A, Chabat-Courrède C, Nemazanyy I, Grange-Messent V, Petropoulos I, Mhaouty-Kodja S. Behavior, Neural Structure, and Metabolism in Adult Male Mice Exposed to Environmentally Relevant Doses of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Alone or in a Phthalate Mixture. **Environ Health Perspect**. 2023 131:77008. doi: 10.1289/EHP11514.

Ducroq S, Duplus E, Grange-Messent V, Francesca T, Penalva-Mousset L, Petropoulos I, Mhaouty-Kodja S. Cognitive and hippocampal effects of adult male mice exposure to environmentally relevant doses of phthalates. **Environ Pollut.** 2023 323:121341. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121341.

Gaillard AL, Mohamad T, Quan FB, de Cian A, Mosimann C, Tostivint H, Pézeron G. Urp1 and Urp2 act redundantly to maintain spine shape in zebrafish larvae. **Dev Biol.** 2023 496:36-51. doi: 10.1016/j.ydbio.2023.01.010.

Iwasaki M, Lefevre A, Althammer F, Clauss Creusot E, Łąpieś O, Petitjean H, Hilfiger L, Kerspern D, Melchior M, Küppers S, Krabichler Q, Patwell R, Kania A, Gruber T, Kirchner MK, Wimmer M, Fröhlich H, Dötsch L, Schimmer J, Herpertz SC, Ditzen B, Schaaf CP, Schönig K, Bartsch D, Gugula A, Trenk A, Blasiak A, Stern JE, Darbon P, Grinevich V, Charlet A. An analgesic pathway from parvocellular oxytocin neurons to the periaqueductal gray in rats. **Nat Commun**. 2023 14:1066. doi: 10.1038/s41467-023-36641-7.

Le Ciclé C, Pacini V, Rama N, Tauszig-Delamasure S, Airaud E, Petit F, de Beco S, Cohen-Tannoudji J, L'hôte D. The Neurod1/4-Ntrk3-Src pathway regulates gonadotrope cell adhesion and motility. **Cell Death Discov.** 2023 9:327. doi: 10.1038/s41420-023-01615-7.

Morel C, Martinez Sanchez I, Cherifi Y, Chartrel N, Diaz Heijtz R. Perturbation of maternal gut microbiota in mice during a critical perinatal window influences early neurobehavioral outcomes in offspring. **Neuropharmacology.** 2023 229:109479. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109479.

Naulé L, Mancini A, Pereira SA, Gassaway BM, Lydeard JR, Magnotto JC, Kim HK, Liang J, Matos C, Gygi SP, Merkle FT, Carroll RS, Abreu AP, Kaiser UB. KRN3 inhibits puberty onset via interaction with IGF2BP1 and regulation of hypothalamic plasticity. **JCI Insight**. 2023 8:e164178. doi: 10.1172/jci.insight.164178.

Park S, Belfoul AM, Rastelli M, Jang A, Monnoye M, Bae H, Kamitakahara A, Giavalisco P, Sun S, Barelle PY, Plows J, Jang C, Fodor A, Goran MI, Bouret SG. Maternal low-calorie sweetener consumption rewires hypothalamic melanocortin circuits via a gut microbial cometabolite pathway. **JCI Insight**. 8:e156397. doi: 10.1172/jci.insight.156397.

Sauve F, Nampoothiri S, Clarke SA, Fernandois D, Ferreira Coêlho CF, Dewisme J, Mills EG, Ternier G, Cotellessa L, Iglesias-Garcia C, Mueller-Fielitz H, Lebouvier T, Perbet R, Florent V, Baroncini M, Sharif A, Ereño-Orbea J, Mercado-Gómez M, Palazon A, Mattot V, Pasquier F, Catteau-Jonard S, Martinez-Chantar M, Hrabovszky E, Jourdain M, Deplanque D, Morelli A, Guarnieri G, Storme L, Robil C, Trottein F, Nogueiras R, Schwaninger M, Pigny P, Poissy J, Chachlaki K, Maurage CA, Giacobini P, Dhillo W, Rasika S, Prevot V. Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death. **EBioMedicine**. 2023 96:104784. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104784.

Silva MSB, Decoster L, Delpouve G, Lhomme T, Ternier G, Prevot V, Giacobini P. Overactivation of GnRH neurons is sufficient to trigger polycystic ovary syndrome-like traits in female mice. **EBioMedicine.** 2023 97:104850. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104850.

Comment une hormone ovarienne affecte la plasticité cérébrale dans le syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK, le trouble neuroendocrinien le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer dans le monde, est associé à des irrégularités menstruelles, à l'infertilité, à l'obésité et aux troubles métaboliques. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que la cause profonde du SOPK pourrait se situer dans le système nerveux central, en particulier l'activation anormale des neurones hypothalamiques sécrétants l'hormone gonadotrope (GnRH). Ces neurones jouent un rôle crucial dans la régulation de la reproduction en influençant la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) au niveau de l'hypophyse, qui coordonnent à leur tour l'ovulation chez les femmes. Une augmentation de la fréquence des impulsions de GnRH chez les femmes atteintes de SOPK stimule la synthèse de LH par rapport à FSH, ce qui est supposé être associé au développement de troubles de la reproduction.

Les femmes atteintes du SOPK présentent des niveaux élevés de l'hormone ovarienne appelée hormone anti-Müllérienne (AMH), suggérant que des taux accrus d'AMH pourraient être un facteur de risque pour le développement du SOPK. Des recherches récentes menées par Barbotin et ses collègues ont révélé l'influence de l'AMH sur les changements fonctionnels et structurels dans l'hypothalamus des femmes atteintes du SOPK. En utilisant des techniques d'imagerie avancées, les chercheurs ont observé une activité neuronale accrue et une signalisation axono-gliale altérée dans l'hypothalamus des femmes atteintes du SOPK.

Une étude antérieure de ce groupe de recherche a établi un modèle murin du SOPK par l'administration prénatale de taux élevés d'AMH, démontrant que l'AMH pénètre dans le cerveau et déclenche la sécrétion de GnRH. Dans la présente étude, en utilisant ce modèle animal de SOPK, les auteurs ont identifié la présence de niveaux élevés d'AMH chez ces animaux et une plasticité structurale hypothalamique altérée similaire à celle observée dans les études humaines. Plus précisément, l'AMH agit sur des récepteurs spécifiques situés sur des cellules gliales hypothalamiques spécialisées, appelées tanycytes, entraînant la rétraction des processus tanycytiques et créant un environnement favorable à la sécrétion de GnRH. Enfin, ces auteurs ont révélé un rôle central de l'AMH dans la régulation de la fertilité en altérant les terminaisons de GnRH et leurs gaines tanycytiques, mettant en lumière l'implication cruciale du cerveau dans le développement et la perpétuation des dysfonctionnements neuroendocriniens dans le SOPK.

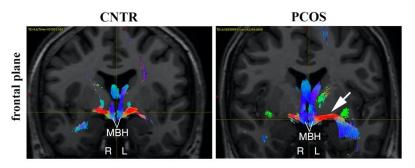


Figure. Exemples illustratifs de suivi des fibres à travers les sous-unités de l'hypothalamus chez les patients SOPK et les témoins, représentés dans les 3 principaux plans. Les couleurs codent les directions des fibres (bleu : inférieur-supérieur, rouge : gauche-droite, vert : antérieur-postérieur).

Barbotin AL, Mimouni NEH, Kuchcinski G, Lopes R, Viard R, Rasika S, Mazur D, Silva MSB, Simon V, Boursier A, Pruvo JP, Yu Q, Candlish M, Boehm U, Bello FD, Medana C, Pigny P, Dewailly D, Prevot V, Catteau-Jonard S, Giacobini P. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. **EBioMedicine**. 2023 90:104535. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104535.

How does an ovarian hormone affect brain activity and plasticity in Polycystic Ovary Syndrome?

PCOS, the most prevalent neuroendocrine disorder in women of reproductive age globally, is linked to menstrual irregularities, infertility and metabolic disorders. Increasing evidence suggests that the root cause of PCOS may be located in the central nervous system, particularly the abnormal activation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. These neurons play a crucial role in regulating reproduction by influencing the secretion of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) at the pituitary gland, which in turn coordinate ovulation in females. An elevation in the frequency of GnRH pulses in women with PCOS stimulates the synthesis of LH over FSH, which is thought to be associated with the development of reproductive disorders. Women with PCOS exhibit elevated levels of the ovarian hormone anti-Müllerian hormone (AMH), suggesting that increased AMH levels could be a risk factor for the development of PCOS. Recent research by Barbotin and colleagues has revealed the influence of AMH on the functional and structural changes in the hypothalamus of women with PCOS. Using advanced imaging techniques, the researchers observed increased neuronal activity and an altered axon-glial signaling occurring in the hypothalamus of women with PCOS.

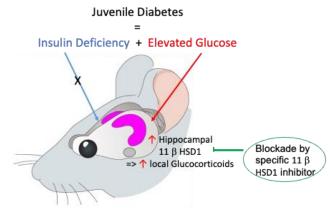
A prior study by this research group established a mouse model of PCOS through prenatal administration of high levels of AMH, demonstrating that AMH penetrates the brain and triggers the secretion of GnRH. In the present study, using this PCOS animal model, the authors identified the presence of elevated levels of AMH in these animals and an altered hypothalamic structural plasticity similar to those observed in human studies. Specifically, AMH acts on specific receptors on specialized hypothalamic glial cells, named tanycytes, leading to the retraction of the tanycytic processes and creating a permissive environment for GnRH secretion. Finally, these authors revealed a central role for AMH in regulating fertility by altering GnRH terminals and their tanycytic sheaths, shedding light on the crucial involvement of the brain in the development and perpetuation of neuroendocrine dysfunction in PCOS.

Les déficits mnésiques associés au diabète de type 1 chez le raton sont dus à une activité excessive de la 11β-HSD1 consécutive à des niveaux élevés de glucose, plutôt qu'à une carence en insuline

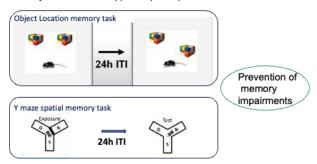
Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique due, dans le cas du diabète de type 1, à une carence de sécrétion d'insuline. A côté des complications vasculaires, il existe des répercussions sur le système nerveux central entraînant notamment des altérations cognitives, en particulier mnésiques. Ces effets cérébraux sont susceptibles de survenir dès l'enfance, période de grande vulnérabilité pour le cerveau en maturation. Si plusieurs mécanismes en lien avec l'hyperglycémie sont proposés, l'exposition chronique au cortisol semble largement impliquée dans la survenue de ces troubles mnésiques.

Nous avions montré précédemment qu'il existait une augmentation de l'activité de la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase type (11βHSD1), enzyme responsable de la biodisponibilité locale du cortisol, chez les enfants diabétiques. Chez le raton nous avions montré une association entre cette augmentation de biodisponibilité des glucocorticoïdes et des atteintes d'une région cérébrale importante pour la mémoire, l'hippocampe (réduction de la neurogénèse, altérations de la microarchitecture). Dans cette étude, nous démontrons le rôle causal de la 11\u00edHSD1 dans les altérations de mémoire du raton diabétique. En effet l'administration chronique d'un inhibiteur spécifique de l'activité 11BHSD1 prévient l'effet délétère du diabète sur les performances des ratons dans 2 tests de mémoire sollicitant l'hippocampe (localisation d'objet et labyrinthe en Y). De plus, nous démontrons que cet excès d'activité 11βHSD1 n'est pas dû à la carence en insuline car des souris présentant une diminution d'expression du récepteur de l'insuline au niveau hippocampique ne présentent aucune différence d'activité 11βHSD1 par rapport à des souris contrôles. Ce résultat a été confirmé dans un modèle ex-vivo de tranches hippocampiques maintenues dans des bains concentrations différentes de glucose et d'insuline : l'insuline n'a aucun effet alors qu'une concentration élevée de glucose s'accompagne d'une augmentation de l'activité 11βHSD1.

Cette étude souligne l'importance de l'exposition accrue de l'hippocampe au cortisol suite à l'hyperglycémie et propose la 11βHSD1 comme cible thérapeutique potentielle.



Memory Alterations in hippocampal-dependent tests



Brossaud J, Bosh-Bouju C, Marissal-Arvy N, Campas-Lebecque MN, Helbling JC, Webster SP, Walker BR, Fioramonti X, Ferreira G, Barat P, Corcuff JB, Moisan MP. Memory deficits in juvenile rats with type 1 diabetes are due to excess 11β-HSD1 activity, up-regulated by high glucose concentration rather than insulin deficiency. **Diabetologia** 2023 Sep;66(9):1735-1747.

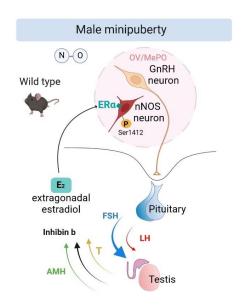
Memory deficits in juvenile rats with type 1 diabetes are due to excess 11β-HSD1 activity, up-regulated by high glucose concentration rather than insulin deficiency

Diabetes is characterized by chronic hyperglycaemia due to a lack of insulin secretion for type 1 diabetes. In addition to vascular complications, diabetes affects the central nervous system, leading in particular to memory deficits. These neurocognitive alterations are likely to occur in childhood, a period of great vulnerability for the brain not yet matured. While several mechanisms linked to hyperglycaemia have been proposed, chronic exposure to cortisol seems to be largely implicated in the onset of diabetes-induced memory alterations. We previously showed that diabetic children present an enhanced activity of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11βHSD1), the enzyme responsible for the local bioavailability of cortisol. Similarly, in juvenile diabetic rats, we reported an association between this increase in glucocorticoid bioavailability and damage of the hippocampus (neurogenesis reduction, microarchitecture alterations), a brain region crucial for memory. In this study, we demonstrate the causal role of 11βHSD1 in memory impairment in the diabetic rat as chronic administration of a specific inhibitor of 11βHSD1 activity prevents the deleterious effect of diabetes on memory performance in 2 tests involving the hippocampus (object location and Y-maze). Furthermore, we demonstrate that this excess of 11βHSD1 activity is not due to insulin deficiency, as hippocampal insulin receptor knockdown does not affect 11βHSD1 activity. This result is confirmed in an *ex-vivo* model of live hippocampal slices. Insulin has no effect, whereas a high concentration of glucose increases 11βHSD1 activity.

This study highlights that increased hippocampal exposure to cortisol is directly due to hyperglycaemia, and not to insulin deficiency, and proposes 11βHSD1 as a potential therapeutic target.

La minipuberté chez les mâles implique l'activation des neurones nNOS préoptique, indépendamment des gonades

La maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG) est cruciale pour la reproduction. Chez les souris femelles, l'activité de la synthase du monoxyde d'azote (NO) neuronal (nNOS) joue un rôle clé dans la première activation postnatale du réseau neuronal, c'est-à-dire la minipuberté, favorisant la libération de la gonadolibérine (GnRH, pour gonadotropin-releasing hormone). Cependant, chez les mâles, le profil de la minipuberté, ainsi que le rôle des neurones nNOS, étaient restés inexplorés. Notre étude révèle un dimorphisme sexuel des gonadotrophines, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo- stimulante (FSH), au cours de la minipuberté. Chez les souris mâles, les niveaux de FSH augmentent vers le jour postnatal 23 (P23), coıncidant avec la première augmentation postnatale de l'activité de la nNOS. Cette poussée de FSH est suivie d'une augmentation des niveaux de LH à la fin de la période juvénile (P30), lors de la séparation balanopréputiale, un marqueur de maturation sexuelle. Durant cette période, le récepteur des œstrogènes ERα, mais pas le récepteur des androgènes (AR), est crucial pour l'intégration de l'information hormonale pendant la minipuberté, en accord avec les faibles niveaux de testostérone et les niveaux stables d'œstrogènes lors de la minipuberté. L'expression abondante de l'ERα dans les neurones nNOS activés dans la région préoptique, soutient leur rôle clé dans l'éveil et la préparation de l'axe GnRH pendant la minipuberté. Notamment, l'activation de la nNOS lors de la minipuberté survient même en l'absence de gonades, mais nécessite l'activité de l'ERa. Ces résultats concordent avec les découvertes chez les primates non humains et suggèrent des mécanismes sexuellement indépendants ainsi que des sources extragonadales d'œstrogènes influençant la minipuberté chez les mâles. Dans leur ensemble, nos découvertes améliorent la compréhension des processus qui sous-tendent le démarrage de la fonction reproductive, avec des implications pour de potentielles stratégies thérapeutiques ciblant la signalisation de la nNOS dans les troubles de la reproduction.



Delli V, Dehame J, Franssen D, Rasika S, Parent AS, Prevot V, Chachlaki K. Male minipuberty involves the gonad- independent activation of preoptic nNOS neurons. Free Radic Biol Med. 2023 194:199-208.

Male minipuberty involves the gonad-independent activation of preoptic nNOS neurons

The maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis is vital for reproductive function. In female mice, neuronal nitric oxide synthase (nNOS) activity appears to be key for the first postnatal activation of the neural network

i.e. minipuberty, promoting the release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). However, in males, the profile ofminipuberty and the role of nNOS-expressing neurons remained unexplored. Our study revealed sexually dimorphic gonadotropin profiles, i.e., follicle-stimulating (FSH) and luteinizing hormone (LH), during minipuberty. In male mice, FSH levels increase around postnatal day 23 (P23), coinciding with the first postnatal increase in nNOS activity. FSH surge was followed by a surge in LH levels at the end of the juvenile period (P30), aligning with the balanopreputial separation, a marker of sexual maturation. During this time, hypothalamic estrogen receptor alpha (ERa), but not androgen receptor (AR), emerges as crucial for the integration of hormonal information, consistent with low testosterone, and stable estrogen levels at minipuberty. The abundant expression of the ERa in activated nNOS neurons in the preoptic area, supports a key role for these neurons in the awakening and priming of the GnRH axis during minipuberty. Notably, minipubertal nNOS activation occurs even in the absence of gonads, yet requires the stimulation of ERa. This aligns with findings in non-human primates, and hints at potential sex-independent mechanisms and extragonadal sources of estrogen, influencing male minipuberty. Overall, our findings enhance understanding of the processes driving the initiation of reproductive function, with implications for potential therapeutic strategies targeting nNOS signaling in reproductive disorders

Le septum, au carrefour de la sécurité et de la peur sociale

Les déficits sociaux sont symptomatiques des troubles du spectre autistique, y compris chez les porteurs de mutations dans le gène du membre L2 de la famille MAGE (MAGEL2) et diagnostiqués avec le syndrome de Prader-Willi et de Schaaf-Yang. Au déficit de sociabilité s'ajoutent des crises de colères pouvant conduire à des comportements agressifs qui ont un impact considérable sur les patients, leurs familles et les soignants. Ces symptômes sont mal traités car les mécanismes restent largement méconnus et leur versatilité un challenge à anticiper.

Les bases neuronales de ces mécanismes ont été explorées dans un modèle murin du syndrome de Prader-Willi et du trouble autistique. Pour comprendre les symptômes, il faut déjà comprendre la mécanique d'expression des comportements opposés tels que la sociabilité et l'agression. Pour cela, nous avons d'abord entrainé des souris à refuser le contact social suite à un conditionnement aversif (choc électrique) et ensuite favorisé l'extinction de ce traumatisme par thérapie comportementale d'exposition sans le conditionnement. Typiquement, la réexposition à des souris dans un contexte non-aversif permet le désapprentissage de l'association entre le contexte aversif et le contact social, ce que le modèle murin de Prader-Willi et du trouble autistique fait mal.

Des souris en bonne santé ont surmonté le traumatisme social lorsque l'ocytocine et la vasopressine, libérées par l'hypothalamus, ont efficacement inhibé les neurones à somatostatine dans le septum latéral. Un défaut d'ocytocine ou de vasopressine libéré dans le septum latéral typique du modèle murin du syndrome de Prader-Willi et du trouble autistique empêche de désengager les neurones à somatostatine de leur circuit, provoquant des comportements associables et agressifs. Plusieurs stratégies indépendantes ont été développé pour désengager les neurones à somatostatine des circuits du septum et en conséquence augmenter la sociabilité tout en empêchant l'émergence des crises d'agression.

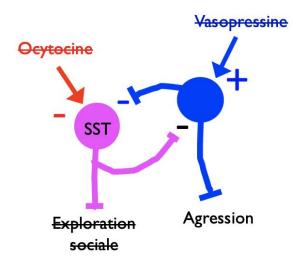


Figure. Les résultats indiquent des points de levier (un accélérateur et 2 freins) pour promouvoir la sécurité sociale et supprimer l'agressivité via des circuits de disinhibition contrôlant des comportements mutuellement exclusifs. Les neurones somatostatine (SST) du septum latéral bloquent l'extinction de la peur sociale et favorisent l'agressivité. Ce frein à la sociabilité est supprimé par les hormones sociales ocytocine et vasopressine spécifiquement libérées depuis le noyau supra-optique. Ce mécanisme est altéré dans le modèle murin du syndrome de Prader-Willi suite aux déficits des hormones ocytocine et vasopressine mature.

Dromard Y, Borie AM, Chakraborty P, Muscatelli F, Guillon G, Desarménien MG, Jeanneteau F. Disengagement of somatostatin neurons from lateral septum circuitry by oxytocin and vasopressin restores social-fear extinction and suppresses aggression outbursts in Prader-Willi syndrome model. **Biological Psychiatry** (pre-proof online) https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.016

At the crossroads of social fear and safety

Aggressive behaviours (eg. tantrums) in Prader-Willi syndrome (PWS) and autism-spectrum disorders (ASD) tremendously impact patients and caretakers. Symptoms are poorly treated as mechanisms remain largely unknown. Neural bases of these mechanisms were explored in a mouse model of PWS and ASD. Healthy mice overcame social trauma when oxytocin and vasopressin, released from the supraoptic nucleus of the hypothalamus, efficiently shutdown activated somatostatin (SST) neurons in the lateral septum (LS). In the LS of PWS-mice, loss of either neuropeptide failed to disengage SST neurons, causing social deficits and aggression. Consequently, strategies promoting the disengagement of SST neurons from LS circuitry shall advance the treatment framework.

Plastifiants, cerveau et comportement

Les phtalates sont des plastifiants répandus dans l'environnement. L'équipe a déjà documenté dans des travaux précédents les effets de l'exposition aux phtalates à des doses environnementales sur les comportements reproducteurs mâles. Dans deux études récentes¹⁻², nous nous sommes attachés i) à analyser les effets de cette exposition sur les comportements cognitifs et ii) à identifier les modifications cellulaires, moléculaires et métabolomiques associées aux effets comportementaux reproducteurs et cognitifs dans l'hypothalamus et l'hippocampe. Des souris mâles adultes ont été exposées de manière chronique au véhicule (groupe contrôle), au di(2-éthylexhyl) phtalate (DEHP) seul à la dose de 5 µg/kg/j, dans la fenêtre de l'exposition environnementale, à la dose de 50 µg/kg/j (dose journalière tolérable) ou encore en mélange environnemental de phtalates. L'analyse comportementale a montré une altération de la mémoire spatiale, de la mémoire temporelle et de la reconnaissance de nouvel objet chez les mâles exposés au DEHP seul ou en mélange de phtalates. Les effets comportementaux reproducteurs et cognitifs ont été associés à une réduction de la densité des épines dendritiques et des niveaux protéiques des récepteurs du glutamate et de marqueurs post-synaptiques ainsi qu'à des modifications ultrastructurales dans les régions préoptique hypothalamique et CA1 et CA2/3 de l'hippocampe. L'analyse métabolomique a mis en évidence des modifications des niveaux d'acides aminés, particulièrement, une diminution des niveaux de tryptophane dans l'hypothalamus et l'hippocampe et de son métabolite, la L-kynurénine, dans l'hippocampe ainsi qu'une augmentation de NAD+ dans ces deux structures cérébrales. Ces métabolites représentent, respectivement, le précurseur, un intermédiaire et le produit final de la voie de la kynurénine impliquée dans le métabolisme du tryptophane. Le récepteur des xénobiotiques AhR, une des cibles de cette voie métabolique, a d'ailleurs été détecté à des niveaux élevés dans l'hypothalamus et l'hippocampe. Ces données indiquent que l'exposition de souris mâles adultes à des doses environnementales de phtalates altère la structure et la fonction de l'hypothalamus et de l'hippocampe. L'implication potentielle de la voie kynurénine de métabolisme du tryptophane, potentiel acteur majeur de la physiopathologie des maladies psychiatriques et neurodégénératives, est à relier à la neuro-inflammation et la perméabilité de la barrière hématoencéphalique déjà rapportées dans l'hypothalamus et l'hippocampe chez les mâles exposés aux phtalates. Notre hypothèse est que l'exposition aux phtalates altère la voie kynurénine de métabolisme du tryptophane, qui induira par la suite les différentes altérations moléculaires et cellulaires menant à la perturbation des comportements reproducteurs et cognitifs.

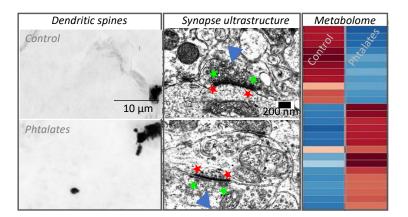


Figure. Modifications structurales et métaboliques de l'hypothalamus de souris mâles exposées aux phtalates

¹Ducroq S, Duplus E, Penalva-Mousset L, Trivelloni F, L'honoré A, Chabat-Courrède C, Nemazanyy I, Grange-Messent V, Petropoulos I, Mhaouty-Kodja S. Behavior, Neural Structure, and Metabolism in Adult Male Mice Exposed to Environmentally Relevant Doses of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Alone or in a Phthalate Mixture. **Environ Health Perspect**. 2023 131:77008. doi: 10.1289/EHP11514.

²Ducroq S, Duplus E, Grange-Messent V, Francesca T, Penalva-Mousset L, Petropoulos I, Mhaouty-Kodja S. Cognitive and hippocampal effects of adult male mice exposure to environmentally relevant doses of phthalates. *Environ Pollut*. 2023 323:121341. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121341.

Plasticizers, brain and behavior

Phthalates are widespread plasticizers in the environment. We have previously shown that chronic exposure of male mice to phthalates alters the expression of male reproductive behavior. Here, adult male mice were exposed to di(2-ethylexhyl) phthalate (DEHP) alone at 5 or 50 mg/kg/d or in an environmental phthalate mixture. Our data show that the behavioral alteration extends to cognitive behaviors with an impairment of spatial and temporal order memories and novel object recognition in male mice exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture. The reproductive and cognitive modifications were associated with reduced dendritic spin density and protein levels of synaptic plasticity markers as well as with ultrastructural modifications in the hypothalamus and hippocampus. Metabolomic analyses highlighted the alteration in particular of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism with reduced levels of tryptophan and L-kynurenine and elevated levels of NAD+, the end-product of this metabolic pathway, in the hypothalamus and hippocampus. In addition, the protein levels of the xenobiotic receptor AhR, a target of this metabolic pathway, were higher in male mice exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture. Our data show that chronic exposure to phthalates at environmental doses alters the kynurenine pathway of tryptophan metabolism, which may underlie reduced neuroplasticity, increased neuroinflammation and blood brain barrier permeability leading to behavioral impairment.

Deux neuropeptides de la famille de l'urotensine II, l'Urp1 et l'Urp2, contrôlent la formation de l'axe vertébral chez le poisson-zèbre

L'urotensine II (Uts2) et les peptides qui lui sont apparentés, appelés *Uts2-related peptides* (Urp) forment une famille de neuropeptides dont les fonctions restent mal comprises. Ces peptides exercent leur action par l'intermédiaires de récepteurs appelés *Uts2 receptors* (Utr) appartenant à la super-famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G (GPCR). Chez les mammifères (y compris l'homme), le système Uts2-ergique est constitué 2 peptides, l'Uts2 et l'Urp, et d'un unique récepteur, appelé Uts2r1. Chez les autres vertébrés, le nombre de peptides peut aller jusqu'à cinq (Uts2a, Uts2b, Urp, Urp1 et Urp2), de même que celui de leurs récepteurs (Uts2r1-Uts2r5).

Les neuropeptides Urp1 et Urp2 sont produits dans la moelle épinière par une population de neurones mechanosensoriels qui émettent des extensions au contact du liquide céphalo-rachidien. Depuis quelques années différents travaux, réalisés essentiellement chez le poisson-zèbre, suggéraient que ces peptides sont impliqués dans le maintien de l'axe vertébral. En utilisant des lignées de poisson-zèbre mutantes ou transgéniques notre équipe a montré l'importance de ces neuropeptides, pour le maintien de l'intégrité de la colonne vertébrale. En effet, notre étude a permis de montrer que lorsque des poissons sont rendus incapables de produire ces deux hormones, leur système musculaire ne soutient pas correctement leur colonne vertébrale et celle-ci se déforme pendant la croissance larvaire.

Ce travail pourrait expliquer certaines malformations fréquemment observées en pisciculture mais aussi inspirer de nouvelles pistes d'étude pour le traitement de la scoliose chez l'homme.

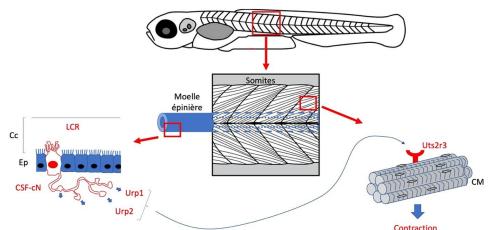


Figure. Modèle d'action des peptides Urp1 et Urp2 sur leur récepteur Uts2r3 dans leur fonction de contrôle du maintien de l'axe vertébral chez le poisson-zèbre. Cc, canal central; CM, cellules musculaires; CSFcNs, neurones contactant le liquide céphalo-rachidien; Ep, cellules épendymaires; LCR, liquide céphalorachidien

Gaillard AL, Mohamad T, Quan FB, de Cian A, Mosimann C, Tostivint H, Pézeron G. Urp1 and Urp2 act redundantly to maintain spine shape in zebrafish larvae. **Dev Biol.** 2023 Apr;496:36-51. doi: 10.1016/j.ydbio.2023.01.010.

Urotensin II-related peptides, Urp1 and Urp2, control zebrafish spine morphology

Urotensin 2 (Uts2) and Urotensin 2-related peptides form a family of neuropeptides whose functions remain poorly understood. These peptides act through receptors called Uts2r, that belong to the family of G protein-coupled receptors (GPCR). In mammals (including Human), the Uts2-ergic system is made of 2 peptides, Uts2 and Urp, and of one unique receptor called Uts2r1. In other vertebrates, there are up to five different peptides (Uts2a, Uts2b, Urp, Urp1 et Urp2), and also up to five receptor s(Uts2r1-Uts2r5).

The neuropeptides Urp1 and Urp2 are produced in the spinal cord by a population of mechanosensory neurons, called ventral cerebrospinal fluid-contacting neurons (CSF-cNs), that extend their apical extension in the central canal of the spinal cord. Lately, various studies, mainly conducted in zebrafish, have suggested that these peptides are involved in maintaining the vertebral axis. Using mutant or transgenic zebrafish lines, our team has demonstrated the importance of these neuropeptides in maintaining the integrity of the vertebral column. Indeed, our study has shown that when fish are unable to produce these two hormones, their muscular system does not properly support their vertebral column, leading to deformation during larval growth.

This work could explain certain malformations frequently observed in fish farming but also inspire new avenues of research for the treatment of scoliosis in humans.

La grande traversée de l'ocytocine pour calmer la douleur

La substance grise périaqueducale (PAG) exerce un fort contrôle du signal nociceptif : elle reçoit les informations de diverses régions cérébrales, puis établi une réponse appropriée à la douleur perçue. Cependant nous avons encore peu de connaissances sur la manière dont l'intégration et la modulation du message nociceptif a lieu au sein de la PAG. L'ocytocine (OT), neuropeptide hypothalamique, possède des fonctions analgésiques, sans que l'on comprenne bien les circuits neuronaux mis en jeu. Dans cette étude, nous avons montré que les neurones OT projettent dans la PAG afin de moduler son activité et son action sur la moelle épinière, résultant en une analgésie tant chez le rat mâle que chez la femelle.

Nous avons pu constater qu'environ 20 % des neurones de la PAG exprime l'OTR, dont nous avons démontré la fonctionnalité ex vivo. Une série de traçages anatomique nous ont permis de montrer que 1) les neurones OT du noyau paraventriculaire (PVN) projettent vers la PAG, 2) ces neurones sont de type parvocellulaires - ne secrétant pas d'OT dans la circulation sanguine - et 3) ce circuit est distinct de ceux précédemment décrits (Eliava et al., Neuron, 2016), représentant donc une entité neuroanatomique indépendante. En mesurant la présence d'OT dans le PAG par une approche par GRABotr, un nouveau biosenseur de l'OT, nous avons montré que l'OT est libérée dans la PAG par les neurones du PVN. *In vivo*, nous avons pu enregistrer l'évolution de l'activité neuronale de la PAG en réponse à la libération d'OT, pour conclure qu'un quart des neurones de la PAG sont excités durablement par l'activation de l'OTR par l'OT. Si cet effet prolongé peut s'expliquer par la diffusion de l'OT libérée à proximité des neurones OTR, un rôle des cellules gliales contribuant à maintenir l'effet de l'OT sur une longue durée reste à considérer (Wahis et al., Nat Neuro, 2021). Nous avons ensuite analysé l'activité des neurones spinaux codant l'intensité nociceptive, les neurones sensoriels à large gamme dynamique (WDR), caractérisés par une potentialisation de leur activité à court terme (wind-up; WU) lors de l'activation répétée de fibres sensorielles dites nociceptives. La libération d'OT dans la PAG diminue cet effet de wind-up, bloquant ainsi l'influx du signal nociceptif de la moelle vers le cerveau. Cet effet a été confirmé lors d'une série d'analyses comportementales illustrant l'effet analgésique de la libération d'OT dans la PAG, et ce quelle que soit la modalité sensorielle, le type de douleur ou le sexe de l'animal, laissant penser à un circuit général de contrôle de la douleur.

En conclusion, nous avons identifié une sous-population de neurones OT parvocellulaires qui assurent une importante fonction analgésique en recrutant les contrôles descendants de la PAG. Cette étude nous permet de mieux comprendre les fonctions de l'OT, soulignant que son récepteur pourrait être une cible thérapeutique intéressante dans le soulagement des douleurs, tant aigues que chroniques.

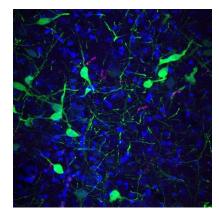


Figure. Les neurones sensibles à l'ocytocine (vert) sont directement contactés par les axones des petits neurones ocytocinergiques (violet). Leur activation au sein de la substance grise périaqueducale induira un apaisement des douleurs, chez la femme et l'homme. Les noyaux cellulaires sont visualisés en bleu. @Charlet lab

Iwasaki M, Lefevre A, Althammer F, Clauss Creusot E, Lapies O, Petitjean H, Hilfiger L, Kerspern D, Melchior M, Küppers S, Krablicher Q, Patwell R, Kania A, Gruber T, Kirchner MK, Wimmer M, Frohlich H, Dotsch L, Schimmer J, Herpertz SC, Ditzen B, Schaaf CP, Schoenig K, Bartsch D, Gugula A, Trenk A, Blasiak A, Stern JE, Darbon P, Grinevich V, Charlet A. An analgesic pathway from parvocellular oxytocin neurons to the periaqueductal gray in rats. **Nature Communication** 14(1):1066.

The great journey of oxytocin to alleviate pain

The periaqueductal gray matter (PAG) exerts strong control over the nociceptive signal: it receives information from various brain regions, then establishes an appropriate response to the perceived pain. However, we still know little about how the integration and modulation of the nociceptive message takes place within the PAG. Oxytocin (OT), a hypothalamic neuropeptide, has analgesic functions, although the neural circuits involved are not well understood. In this study, we showed that OT neurons project into the PAG to modulate its activity and action on the spinal cord, resulting in analgesia in both male and female rats.

We found that around 20% of PAG neurons express OTR, the functionality of which we demonstrated ex vivo. A series of anatomical tracings enabled us to show that 1) OT neurons in the paraventricular nucleus (PVN) project to the PAG, 2) these neurons are parvocellular - not secreting OT into the bloodstream - and 3) this circuit is distinct from those previously described (Eliava et al., Neuron, 2016), thus representing an independent neuroanatomical entity. By measuring the presence of OT in the PAG using a GRABOTR approach, a novel OT biosensor, we showed that OT is released into the PAG from PVN neurons. In vivo, we were able to record the evolution of PAG neuronal activity in response to OT release, concluding that a quarter of PAG neurons are sustainably excited by OT activation of OTR. While this prolonged effect may be explained by the diffusion of released OT in the vicinity of OTR neurons, a role for glial cells in helping to maintain the effect of OT over a long period remains to be considered (Wahis et al., Nat Neuro, 2021). We then analyzed the activity of spinal neurons encoding nociceptive intensity, the wide dynamic range (WDR) sensory neurons, characterized by a potentiation of their short-term activity (wind-up; WU) upon repeated activation of so-called nociceptive sensory fibers. The release of OT in the PAG reduces this wind-up effect, blocking the influx of the nociceptive signal from the medulla to the brain. This effect was confirmed in a series of behavioral analyses illustrating the analgesic effect of OT release in the PAG, irrespective of the sensory modality, type of pain or sex of the animal, suggesting a general pain control circuit.

In conclusion, we have identified a subpopulation of parvocellular OT neurons that perform an important analgesic function by recruiting PAG descending controls. This study provides us with a better understanding of OT functions, highlighting that its receptor could be an interesting therapeutic target in the relief of both acute and chronic pain.

Les facteurs de transcription NEUROD1 et 4 régulent la mobilité des cellules gonadotropes embryonnaires dans l'hypophyse en développement.

Au cours de l'embryogenèse, les cellules gonadotropes de l'hypophyse s'organisent en réseaux tridimensionnels complexes qui joueraient un rôle important dans la régulation hypophysaire de la fonction de reproduction. Les mécanismes moléculaires à l'origine de cette organisation demeurent encore mal connus. Dans ce travail, nous avons caractérisé, par une approche *in silico*, les gènes cibles des facteurs de transcription NEUROD1 et NEUROD4 dans un modèle de cellules gonadotropes immatures. Nous avons ainsi identifié que des gènes impliqués dans la formation des adhésions focales sont des cibles de NEUROD1/4. Par une approche d'invalidation génique par CRISPR/Cas9, nous avons établi que ces facteurs de transcription régulent l'adhérence et la mobilité des cellules gonadotropes immatures. Nous avons également montré que l'inactivation de NEUROD1/4 augmente le nombre d'adhésions focales et perturbe la signalisation associée à la kinase c-Src.

Nous avons ensuite disséqué la voie de régulation impliquée dans cette perturbation et montrons que les facteurs NEUROD1 et 4 régulent l'expression du récepteur de la neurotrophine NTRK3 et que ce récepteur, en interagissant physiquement avec la kinase c-Src, contrôle la mobilité des cellules gonadotropes. Enfin, en mettant à profit un modèle murin invalidé pour NTRK3, nous avons mis en évidence que la perturbation de cette voie de régulation induit un défaut d'organisation des cellules gonadotropes dans l'hypophyse embryonnaire *in vivo*. L'ensemble de nos résultats met en lumière l'importance de la voie de signalisation NEUROD1/4-NTRK3-cSrc dans l'acquisition de la mobilité des cellules gonadotropes et ainsi dans leur positionnement au sein du tissu au cours de l'ontogenèse hypophysaire.

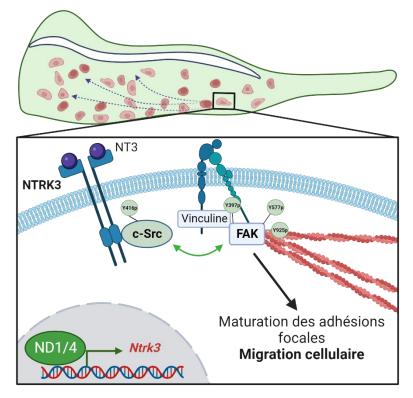


Figure. Les cellules gonadotropes se différencient dans la partie ventrale de l'hypophyse puis migrent ensuite dans la glande. La mobilité des cellules gonadotropes au cours de l'organogenèse hypophysaire est dépendante du récepteur NTRK3 dont l'expression est contrôlée par les facteurs de transcription NEUROD1 et 4. Le récepteur NTRK3 interagit et active la kinase c-Src ce qui permet la maturation des adhésions focales et la migration cellulaire.

Le Ciclé C, Pacini V, Rama N, Tauszig-Delamasure S, Airaud E, Petit F, de Beco S, Cohen-Tannoudji J, L'Hôte D. The Neurod1/4-Ntrk3-Src pathway regulates gonadotrope cell adhesion and motility. **Cell Death Discov**. 2023 Sep 1;9(1):327. doi: 10.1038/s41420-023-01615-7.

NEUROD1/4 transcription factors regulate embryonic gonadotrope cell mobility in the developing pituitary

During embryogenesis, pituitary gonadotrope cells organize themselves into complex three-dimensional networks that may be essential for pituitary regulation of the reproductive function. However, little is known about the molecular mechanisms underlying such organization. In this work, we characterized the target genes of NEUROD1 and NEUROD4 transcription factors in an immature gonadotrope cell model using an in silico approach. We demonstrated that NEUROD1/4 regulate genes belonging to the focal adhesion pathway. Using a CRISPR/Cas9 knock-out strategy, we established that NEUROD1/4 regulate cell adhesion and mobility. We further showed that the knock-out of NEUROD1/4 increases the number of focal adhesions and also disrupts c-Src kinase signaling. Moreover, we demonstrated that the neurotrophin tyrosine kinase receptor 3, NTRK3, whose expression is regulated by NEUROD1/4, physically interacts with c-Src kinase and regulates gonadotrope cell mobility. Finally, using a Ntrk3 knock-out mouse model, we showed that NTRK3 signaling regulates gonadotrope cell positioning in the developing pituitary in vivo. Altogether, our study identifies the NEUROD1/4-NTRK3-cSrc pathway as a major actor of gonadotrope cell mobility and thus provides new insights in the regulation of gonadotrope cell organization within the pituitary gland.

La perturbation du microbiote intestinal maternel chez la souris au cours d'une période périnatale critique influence le développement neurocomportemental précoce de la progéniture

Le microbiote intestinal, ou les milliards de micro-organismes peuplant le tractus gastro-intestinal, est maintenant considéré comme un composant essentiel du développement et de la physiologie de l'hôte, y compris dans la formation et la fonction du système nerveux central. Il a été récemment suggéré que l'exposition à des antibiotiques à large spectre au moment de la naissance pourrait avoir des effets néfastes sur le neurodéveloppement chez l'Homme. Dans cette étude, nous montrons que la perturbation du microbiote intestinal maternel, induite par l'exposition à un antibiotique à large spectre (l'ampicilline) au cours d'une période périnatale critique chez la souris, altère durablement la composition du microbiote intestinal de la progéniture. Cette modification du microbiote est associée à des altérations significatives de la communication ultrasonique néonatale et des comportements sociaux et émotionnels au stade prépubère, ceci de manière plus marquée chez les mâles que chez les femelles. Parallèlement, l'exposition périnatale aux antibiotiques réduit l'expression génique du récepteur de l'ocytocine et de plusieurs protéines des jonctions serrées dans le cortex préfrontal, une région-clé impliquée dans la régulation des comportements sociaux et émotionnels. En conclusion, cette étude souligne l'importance du microbiote maternel au début de la vie, et la manière dont sa perturbation par un antibiotique largement utilisé chez l'Homme peut altérer le développement social et émotionnel de la progéniture.

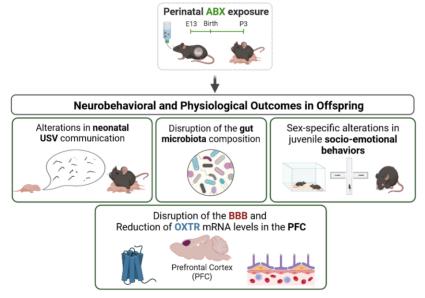


Figure. Schéma illustrant les conséquences physiologiques et neurocomportementales chez la progéniture issue de mères dont le microbiote intestinal est perturbé par l'ampicilline (un antibiotique à large spectre). ABX, antibiotiques ; BBB, barrière hémato-encéphalique ; E13, 13ème jour prénatal ; OXTR, récepteur de l'ocytocine ; P3, 3ème jour postnatal ; USV, vocalisations ultrasoniques.

Morel C, Martinez Sanchez I, Cherifi Y, Chartrel N, Diaz Heijtz R. Perturbation of Maternal Gut Microbiota in Mice during a Critical Perinatal Window Influences Early Neurobehavioral Outcomes in Offspring. **Neuropharmacology** 2023, 229, 109479.

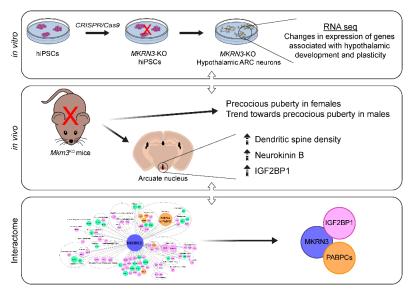
Perturbation of maternal gut microbiota in mice during a critical perinatal window influences early neurobehavioral outcomes in offspring

The gut microbiota is increasingly recognized as a key environmental factor that shapes host development and physiology, including neural circuits formation and function. It has recently been suggested that exposure to broad-spectrum antibiotics around the time of birth could have adverse effects on neurodevelopment in humans. Our study shows that disruption of the maternal gut microbiota, induced by exposure to a broad-spectrum antibiotic (ampicillin) during a narrow perinatal window in mice alters the composition of the offspring gut microbiota. This modification of the gut microbiota is associated with significant alterations in the neonatal ultrasonic communication and in juvenile social and emotional behaviors, more markedly in males than in females. Concurrently, perinatal antibiotic exposure reduced the gene expression of the oxytocin receptor and several tight junction proteins in the prefrontal cortex, a key region involved in the regulation of social and emotional behavior. Overall, this study highlights the importance of the maternal microbiome in early-life, and how its perturbation by widely used broad-spectrum antibiotics could contribute to atypical social and emotional development of offspring in a sex-dependent manner

MKRN3 inhibe l'initiation de la puberté en interagissant avec IGF2BP1 et en régulant la plasticité hypothalamique

Des mutations perte-de-fonctions du gène *MKRN3* (Makorin ring finger protein 3) ont été rapportées chez des enfants souffrant de puberté précoce centrale (PPC). C'est aujourd'hui la cause génétique connue la plus fréquente liée à la PPC familiale. En accord avec ce rôle inhibiteur, une diminution prépubertaire de l'expression de *Mkrn3* a été observée dans l'hypothalamus de la souris. Nous avons étudié les mécanismes d'action de MKRN3 dans la régulation centrale de la puberté en combinant des approches *in vivo* et *in vitro*. La délétion de *MKRN3* dans les neurones hypothalamiques dérivés de cellules souches humaines pluripotentes induites (hiPSCs) était associée à des changements significatifs dans l'expression des gènes contrôlant le développement et la plasticité de l'hypothalamus. En outre, à l'instar du phénotype humain, la délétion de *Mkrn3* dans un modèle de souris a entraîné une puberté précoce chez la femelle et une tendance à la puberté précoce chez le mâle.

Nous avons constaté que la délétion de *Mkrn3* augmentait le nombre d'épines dendritiques dans le noyau arqué mais n'altérait pas la morphologie des neurones GnRH au cours du développement postnatal. De plus, la délétion de *Mkrn3* n'affectait pas les niveaux d'ARNm de *Gnrh1*, *Kiss1* et Tac3 dans l'hypothalamus, mais elle augmentait les niveaux protéiques postnatals de neurokinine B (NKB) dans le noyau arqué, suggérant un mécanisme d'action post-transcriptionnel. Par analyse protéomique, nous avons identifié lgf2bp1 (Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1) comme nouvelle cible de Mkrn3. Des analyses d'interactome ont révélé que Mkrn3 interagissait avec lgf2bp1, ainsi qu'avec plusieurs membres de la famille des PABPs (polyadenylate-binding proteins). lgf2bp1 appartient à une famille conservée de protéines de liaison à l'ARNm et a été décrit comme important au développement et la neuroplasticité cérébrale. Ces données montrent que MKRN3 est un inhibiteur de la puberté qui agit, en partie par la régulation du développement et de la plasticité de l'hypothalamus prépubère et en inhibant l'expression de NKB et d'Igf2bp1.



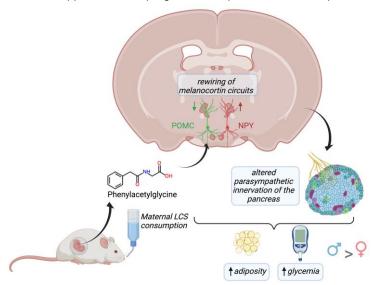
Naulé L, Mancini A, Pereira SA, Gassaway B, Lydeard JR, Magnotto JC, Han Kyeol K, Liang J, Matos C, Gygi S, Merkle FT, Carroll RS, Abreu AP, Kaiser UB. MKRN3 Inhibits Puberty Onset Via Interaction with IGF2BP1 and Regulation of Hypothalamic Plasticity. **JCI Insight.** 2023 Apr 24;8(8):e164178.

MKRN3 Inhibits Puberty Onset Via Interaction with IGF2BP1 and Regulation of Hypothalamic Plasticity

Makorin ring finger protein 3 (MKRN3) was identified as an inhibitor of puberty initiation with the report of loss-of-function mutations in association with central precocious puberty. Consistent with this inhibitory role, a prepubertal decrease in *Mkrn3* expression was observed in the mouse hypothalamus. Here, we investigated the mechanisms of action of MKRN3 in the central regulation of puberty onset using both *in vivo* and *in vitro* approaches. We showed that *MKRN3* deletion in hypothalamic neurons derived from human induced pluripotent stem cells was associated with significant changes in expression of genes controlling hypothalamic development and plasticity. In addition, similar to the human phenotype, *Mkrn3* deletion in a mouse model led to early puberty onset in female and a trend towards precocious puberty in male mice. We found that *Mkrn3* deletion increased the number of dendritic spines in the arcuate nucleus but did not alter the morphology of GnRH neurons during postnatal development. We further showed that while *Mkrn3* deletion did not affect hypothalamic *Gnrh1*, *Kiss1* and *Tac3* mRNA levels, it did affect postnatal neurokinin B (NKB) protein levels in the arcuate nucleus, suggesting a post-transcriptional mechanism of action. Using proteomics, we identified insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1 (IGF2BP1) as another target of MKRN3. Interactome analysis revealed that IGF2BP1 interacts with MKRN3, along with several members of the polyadenylate-binding proteins (PABP) family. Our data show that one of the mechanisms by which MKRN3 inhibits pubertal initiation is through regulation of prepubertal hypothalamic development and plasticity, and through effects on NKB and IGF2BP1.

La consommation maternelle d'édulcorants induit des altérations métaboliques et neurodéveloppementales chez la progéniture

La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 augmente à un rythme inquiétant. Les édulcorants sont de plus en plus utilisés comme alternatives au sucre car ils procurent un goût sucré sans un apport calorique excessif. Cependant, il existe peu de preuves scientifiques concernant leurs effets biologiques, notamment chez la femme enceinte. Dans cette étude, nous avons développé un modèle murin d'exposition périnatale à deux édulcorants couramment utilisés: l'aspartame et le stévia (rébaudioside A). Nous montrons que les souris mâles, mais pas les femelles, nées de mères exposées à ces édulcorants présentent une adiposité accrue et développent une intolérance au glucose. De plus, la consommation maternelle d'édulcorants induit un remodèlement des circuits mélanocortinergiques hypothalamiques et altère l'innervation parasympathique des îlots pancréatiques chez les souriceaux mâles. Nous avons également identifié la phénylacétylglycine (PAG) comme un métabolite qui est accumulé à la fois dans le lait des mères exposées aux édulcorants et dans le sérum de leurs petits. Par ailleurs, le traitement de souris avec la PAG reproduit certains des principaux troubles métaboliques et neurodéveloppementaux associés à la consommation maternelle d'édulcorants. L'ensemble de ces résultats indiquent que la consommation maternelle d'édulcorants a des conséquences à long-terme sur le métabolisme et le neurodéveloppement de la progéniture et que ces effets sont probablement véhiculés via le co-métabolite microbien intestinal PAG.



Légende. Schéma illustrant les effets de la consommation maternelle d'aspartame ou de stévia sur les régulations métaboliques et le neurodéveloppement de la descendance

Park S, Belfoul AM, Rastelli M, Jang A, Monnoye M, Bae H, Kamitakahara A, Giavalisco P, Sun S, Barelle PY, Plows J, Jang C, Fodor A, Goran MI, Bouret SG. Maternal low-calorie sweetener consumption rewires hypothalamic melanocortin circuits via a gut microbial co-metabolite pathway. **JCI Insight** 8(10):e156397, 2023.

Maternal artificial sweetener consumption induces metabolic and neurodevelopmental alterations

The rate of obesity and type 2 diabetes is increasing at worrying rates. Low-calorie sweeteners are being used as an alternative to sugar as they provide a sweet taste without excessive calories. However, there is limited scientific evidence regarding their biological effects, especially during pregnancy. In this study, we developed a mouse model of maternal sweetener consumption by exposing dams to two sweeteners that are commonly used: aspartame and stevia (rebaudioside A). We found that adult male, but not female, offspring from sweeteners-exposed dams display increased adiposity and glucose intolerance. In addition, maternal sweetener consumption reorganizes hypothalamic melanocortin circuits and disrupts parasympathetic innervation of pancreatic islets in male offspring. We also identified phenylacetylglycine (PAG), as a metabolite that is accumulated in the milk of sweeteners-exposed dams and the serum of their pups. Moreover, we show that maternal PAG treatment reproduced some of the key metabolic and neurodevelopmental abnormalities associated with maternal sweetener consumption. These findings suggest that maternal sweetener consumption has lasting effects on the offspring's metabolism and neural development, likely mediated through the gut microbial co-metabolite PAG.

Un possible rôle de la GnRH dans les altérations hormonales et cognitives chez les patients COVID long

Après la phase aiguë du COVID-19, une partie des patients présentent un COVID long, défini comme la poursuite des symptômes préexistants ou le développement d'autres symptômes, parmi lesquels des dysfonctionnements neuroendocriniens. Une proportion significative de patients masculins atteints de COVID-19 présentent un faible taux de testostérone persistant, faisant écho à un axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) dysfonctionnel. Les neurones neuroendocriniens exprimant la gonadolibérine (GnRH), au rôle majeur dans l'axe HHG, ont été récemment décrits comme influençant les capacités cognitives, ce qui soulève la possibilité que chez ces patients, le système de la GnRH soit infecté ou dysfonctionnel, conduisant au vieillissement accéléré et aux déficits cognitifs observés. En étudiant le profil hormonal de patients masculins atteints de COVID-19, nous avons constaté que l'hypotestostéronémie persistante chez certains d'entre eux pouvait être d'origine hypothalamique. Ensuite, sur des cerveaux postmortem de patients COVID-19, nous avons observé l'infection de neurones sensoriels olfactifs et de cellules gliales hypothalamiques appelées tanycytes, mettant en évidence au moins deux voies d'infection possibles. En outre, les neurones à GnRH étaient en mort cellulaire dans le cerveau de tous les patients étudiés, réduisant considérablement l'expression de la GnRH. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que le dysfonctionnement des neurones à GnRH et des tanycytes à la suite de la neuroinvasion par le SRAS-CoV-2 pourrait avoir de graves conséquences sur la reproduction, le métabolisme et la cognition chez les personnes atteintes de COVID long et conduire à un risque accru de pathologies neurodégénératives.

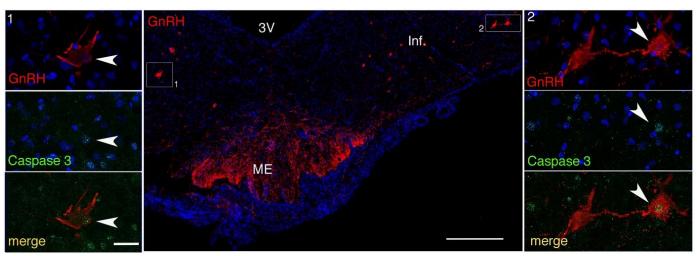


Figure. Altération morphologique et mort de neurones à GNRH chez un patient atteint du COVID

Sauve F, Nampoothiri S, Clarke SA, Fernandois D, Ferreira Coêlho CF, Dewisme J, Mills EG, Ternier G, Cotellessa L, Iglesias-Garcia C, Mueller-Fielitz H, Lebouvier T, Perbet R, Florent V, Baroncini M, Sharif A, Ereño-Orbea J, Mercado-Gómez M, Palazon A, Mattot V, Pasquier F, Catteau-Jonard S, Martinez-Chantar M, Hrabovszky E, Jourdain M, Deplanque D, Morelli A, Guarnieri G, Storme L, Robil C, Trottein F, Nogueiras R, Schwaninger M, Pigny P, Poissy J, Chachlaki K, Maurage CA, Giacobini P, Dhillo W, Rasika S, Prevot V. Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death. **EBioMedicine**. 2023 96:104784...

A possible role of GnRH in hormonal and cognitive alterations in long-COVID patients

After the acute phase of COVID-19, a proportion of patients display long COVID, defined as the continuation of pre-existing symptoms or the development of other symptoms among which neuroendocrine dysfunctions. Interestingly, a significant proportion of male COVID-19 patients display persistent low testosterone levels, reminiscent of absent or aberrant hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG), and SARS-CoV-2 has been shown to invade the brain. Neuroendocrine neurons expressing the master reproductive hormone, gonadotropin-releasing hormone (GnRH), have recently been associated with cognitive functions, raising the possibility that in such patients, the GnRH system may be infected or dysfunctional, leading to the accelerated aging and cognitive deficits. By studying the hormonal profile of male COVID-19 patients, we found that persistent hypotestosteronaemia in some men could indeed be of hypothalamic origin. Next, using post-mortem COVID-19 patient brains, we observed the infection of olfactory sensory neurons and hypothalamic glia called tanycytes highlighting at least two viable neuroinvasion routes. Furthermore, GnRH neurons themselves were dying in all patient brains studied, dramatically reducing GnRH expression. Altogether, our results suggest that putative GnRH neuron and tanycyte dysfunction following SARS-CoV-2 neuroinvasion could be responsible for serious reproductive, metabolic, and cognitive consequences in long-COVID and lead to an increased risk of neurodegenerative pathologies.

Une activité cérébrale excessive induit des traits similaires au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez les souris

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble hormonal fréquent, affectant environ 10% des femmes en âge de procréer dans le monde entier, et associé à des problèmes de fertilité et divers troubles métaboliques.

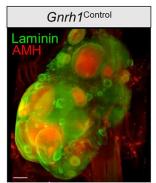
Malgré la pertinence avérée de la dysfonction ovarienne, un changement d'orientation dans la recherche a révélé le rôle des perturbations dans le cerveau avec des conséquences neuroendocriniennes et reproductives pour les femmes atteintes du SOPK. En particulier, des altérations dans le système neuroendocrinien central contrôlant la fertilité chez les mammifères, à savoir les neurones sécrétants l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), peuvent être associées à la dysfonction ovarienne dans le SOPK, bien que la connexion précise dans cette communication perturbée du cerveau à l'ovaire reste floue. Les neurones GnRH contrôlent la fertilité en libérant des impulsions de peptide GnRH vers l'hypophyse et orchestrant ainsi la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), qui régulent le développement et la fonction des gonades.

Dans une étude récente, Silva et ses collègues ont utilisé une technique appelée chémogénétique chez des souris femelles adultes pour voir si l'hyperactivité des cellules GnRH pouvait provoquer des problèmes hormonaux et reproductifs similaires au SOPK.

Ce processus d'activation neuronale spécifique aux cellules GnRH a été appliqué de manière régulière sur une période d'un mois. Les chercheurs ont ensuite étudié les changements reproductifs et hormonaux des souris avant, pendant et deux mois après les manipulations de ces cellules cérébrales.

Les résultats ont montré que l'hyperactivation des cellules GnRH entraînait un excès d'androgènes chez les souris femelles et provoquait des problèmes ovulatoires. Ces caractéristiques du SOPK se sont manifestées par une dysfonction neuroendocrinienne prolongée marquée par une sécrétion anormalement élevée de LH et une libération accrue de testostérone. De manière importante, le traitement de ces animaux présentant des caractéristiques similaires au SOPK avec un antagoniste de la GnRH a empêché l'établissement d'une dysfonction neuroendocrinienne à long terme et d'un excès d'androgènes.

Dans l'ensemble, cette étude suggère que l'augmentation de l'activité des neurones à GnRH joue un rôle crucial dans les problèmes reproductifs et hormonaux observés dans le SOPK. Les résultats laissent également entrevoir que cibler ces cellules cérébrales pourrait constituer une approche prometteuse pour traiter le SOPK à l'avenir. Toutefois, il est crucial d'abord de mener des études cliniques pour valider la pertinence de ces résultats dans les populations humaines.



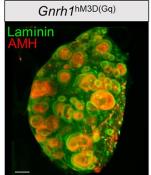


Figure. Ovaires optiquement transparents de souris femelles Control (Gnrh1Control) et SOPK (Gnrh1hM3D(Gq)) montrant l'accumulation de follicules ovariennes immatures chez les souris Gnrh1hM3D(Gq). Barre d'échelle = 300 µm

Silva MSB, Decoster L, Delpouve G, Lhomme T, Ternier G, Prevot V, Giacobini P. Overactivation of GnRH neurons is sufficient to trigger polycystic ovary syndrome-like traits in female mice. **EBioMedicine**. 2023 97:104850.

Excessive brain activity drives PCOS-like traits in mice

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common hormonal disorder associated with fertility issues and various metabolic disturbances, which affects about 10% of women in reproductive age around the World.

Despite the assured relevance of ovarian dysfunction, an investigative shift in the field has revealed the role of disturbances in the female brain with neuroendocrine and reproductive consequences for PCOS women. In particular, alterations in the central neuroendocrine system controlling fertility in mammals, namely the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons, may be associated with ovarian dysfunction in PCOS, though the precise connection in this disrupted communication from brain to ovary remains unclear. GnRH neurons control fertility by releasing GnRH peptide pulses to the pituitary gland, orchestrating the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH).

In a recent study, Silva and colleagues used a technique called chemogenetics in adult female mice to see if making GnRH cells more active could cause hormonal and reproductive problems similar to PCOS.

This GnRH-cell specific neuronal activation paradigm was applied regularly over a month. The researchers then studied the mice's reproductive and hormonal changes before, during, and two months after the brain cell manipulations.

The results showed that making GnRH cells overly active led to androgen excess in female mice and caused ovulatory problems. These PCOS characteristics manifested through prolonged neuroendocrine dysfunction marked by abnormally high LH pulse secretion and increased testosterone release.

Importantly, treating these PCOS-like animals with a GnRH antagonist prevented the establishment of long-term neuroendocrine dysfunction and androgen excess.

Overall, this study suggests that the increased activity of GnRH neurons plays a crucial role in causing reproductive and hormonal problems seen in PCOS. The findings also hint that targeting these specific brain cells could be a promising way to treat PCOS in the future. However, it is crucial to conduct clinical studies to validate the relevance of these findings in human populations.