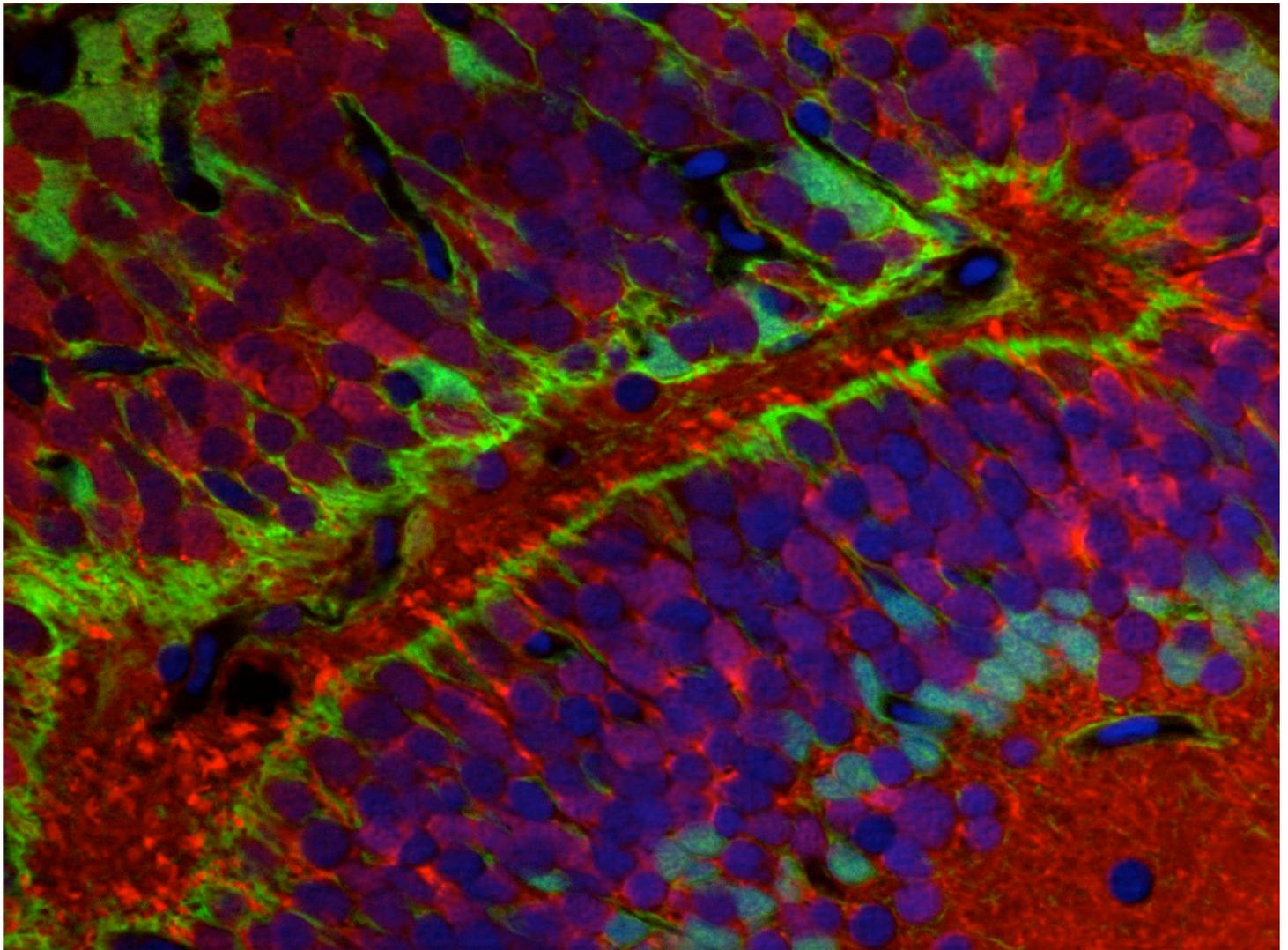




Société de
Neuroendocrinologie

Société de Neuroendocrinologie

Bulletin 2011





Société de

Neuroendocrinologie

INFORMATIONS

- ♦ Le 37ème Colloque de la SNE et le 4ème Colloque Franco-Québécois aura lieu à Québec les 28-29-30 septembre. Réservez vos vols au plus tôt. <http://sne2011.org/>
- ♦ Des vidéos des conférences plénières présentées lors de l'ICN2010 sont disponibles sur le site : <http://icn2010.univ-rouen.fr/video.php>.
- ♦ La SNE ne vit que grâce aux cotisations de ses membres. N'oubliez pas de payer la vôtre à notre trésorier Vincent Prévot Vincent.Prevot@inserm.f
- ♦ La réunion du réseau LARC Neurosciences aura lieu à Rennes le 28 Octobre 2011. olivier.kah@univ-rennes1.fr
- ♦ Le 38ème Colloque de la SNE aura lieu à Banyuls sur Mer en septembre 2012. falcon@obs-banyuls.fr

Sommaire

- Le Mot du Président	3
- Remise des Prix SNE/Servier	5
- Composition du Conseil Scientifique et du Bureau Exécutif	7
- Fiche de candidature au renouvellement du Conseil Scientifique	8
- Bulletin d'adhésion à la SNE	9
- Formulaire de candidatures aux Prix Servier/SNE	10
- Compte-rendus des réunions 2010	11
- Bilan financier	16
- Bilan de l'ICN2010 par Hubert Vaudry	17
- Lecture Jacques Benoît 2010 par Nabil Seidah	18
- Lecture Claude Kordon 2010 par Alain Enjalbert	27
- Les symposias satellites de l'ICN2010	4, 30, 31
- Hommage à Yvan Assenmacher	32
- 37ème Colloque de la Société de Neuroendocrinologie (Québec 2011)	36
- 38ème Colloque de la Société de Neuroendocrinologie (Banyuls 2012)	37
- 39ème Colloque de Société de Neuroendocrinologie (Fès 2013)	37
- Journée Franco-Marocaine à Fès	38
- Site Web et Concours LOGO SNE	39
- Un nouveau journal de Neuroendocrinologie	40



Le Mot du Président par Jean-Louis Nahon

Décembre arrive et en ce jour du « lierre » du mois Frimaire, selon le calendrier Révolutionnaire concocté en 1793 par Gilbert Romme et la commission dédiée, il est tentant de se retourner vers cette première année de mandat et d'examiner sereinement mais sans complaisance l'ancrage et le développement de notre belle Société dans le paysage scientifique français et international.

En premier lieu, l'année 2010 fut endeuillée par la disparition d'un de nos éminents Présidents d'Honneur, Yvan Assenmacher, auquel toute la Neuroendocrinologie française et étrangère a rendu un vibrant hommage. Vous trouverez dans ce bulletin un article reprenant le texte écrit pour le Journal de la Société des Neurosciences par Andrée Tixier-Vidal en collaboration avec André Calas et retraçant les faits marquants de la carrière d'un des pères de la Neuroendocrinologie française.

L'année 2010 a été celle du « 7th International Congress of Neuroendocrinology » à Rouen, le premier congrès organisé en France sous l'égide de l'International Neuroendocrine Federation. Ce fut un immense succès par le nombre de participants (près de 900) mais aussi et surtout par la qualité des interventions lors des sessions plénières et le forum qu'il a offert à des neuroendocrinologistes du

monde entier venant exposer leurs travaux (plus de 500 posters présentés). Le programme social fut au diapason avec en point d'orgue le superbe concert donné en la Cathédrale de Rouen. Qu'il me soit permis de remercier et féliciter au nom de tous, Hubert Vaudry et son équipe qui ont mené de main de maître cette difficile entreprise. Associés à ce congrès, cinq Symposiums Satellites ont permis à des membres éminents de la SNE, Isabelle Franseschini et Yves Tillet à Tours, David Vaudry et Ludovic Galas à Mont-Saint – Aignan, Olivier Kah et Sébastien Bouret à Rouen, de faire briller les couleurs de la neuroendocrinologie francophone.

Nos yeux sont maintenant tournés vers le prochain Colloque de la SNE à Québec. Sous la houlette de Pierrette Gaudreau le Comité d'Organisation nous propose un programme extrêmement attractif dans un site remarquable. J'engage vivement les membres de notre communauté à « bloquer » les dates du 28 au 30 septembre prochain et à organiser au plus tôt leur voyage. Le précédent Colloque organisé en 1995 dans la Belle Province est encore dans nos mémoires et je gage que le prochain restera aussi dans les annales ! En 2012 nous quitterons l'Atlantique Nord pour le Sud Est Pyrénéen et la ville de Banyuls où Jack Falcon fera souffler un air « environnemental »...que nous espérons plus durable que le Grenelle éponyme.

La vivacité d'une Société comme la nôtre se mesure à sa capacité à attirer des jeunes (et moins jeunes) talents, à communiquer vers la communauté scientifique mais aussi le grand public et à participer aux instances d'évaluation, de financement et de diffusion des travaux au plan national et international. Le recrutement en 2010 de nouveaux membres a été sans conteste décevant et j'encourage tous les membres de la SNE à promouvoir notre Société en s'appuyant, notamment, sur notre politique volontariste de sélection de jeunes talents lors de nos Colloques annuels. Notre « communication » va se trouver renforcée grâce à l'efficacité amicale d'Yves Tillet en charge de créer un site Web « nouvelle formule », dont vous devriez tous vous approprier les rubriques et s'en servir comme d'un forum dynamique. Nous avons aussi mis en place avec Olivier Kah une Lettre Mensuelle qui arrive via vos boîtes « e-mail » et vous informe sur les propositions de stages/offres d'emploi et annonces de manifestations scientifiques. Ces informations seront indexées dans le site Web et un « retour » de votre part sur leurs pertinences sera vivement apprécié. Notre participation au sein de Sociétés « sœurs » comme la Société française des Neurosciences est maintenant solidement reconnu grâce à l'implication de Nathalie Guérineau, Stéphane Oliet et Vincent Prévot. Dans le domaine International des nominations en cascade ont honoré plusieurs membres de la SNE. L'INF a reconnu des carences lors de

Le Mot du Président par Jean-Louis Nahon

« l'élection » du nouveau Président et Jacques Epelbaum s'est vu confié une mission de « dépeussierage » des statuts qui devrait à l'avenir proscrire les dérives notées dans les précédents renouvellements du Bureau. Jacques, en infatigable communicant, a pris aussi les rênes du Comité Editorial de la « Trimestrial Newsletter » de la FENS. « Last but not least », comme annoncé en fin de Bulletin, Hubert Vaudry, est devenu « Editor-in Chief » d'un nouveau journal dévolu à la Neuroendocrinologie et issu de la série prestigieuse « Frontiers in ». On retrouve dans les « Associate Editors » pas moins de six membres de la SNE, ce qui place notre Société en situation de « visibilité » optimum. Mes félicitations à tous nos représentants et j'engage le maximum de nos membres à poursuivre cette politique « participative » qui contribue au rayonnement de la SNE.

Pour conclure, en ces temps où, faute de financements et de postes statutaires, la morosité gagne les laboratoires et particulièrement ceux travaillant en Neuroendocrinologie, « Cendrillon des Neurosciences » (sic Gareth Leng), je vous engage à relire les comptes rendus de la Bataille de Gaugamèles (Erbil, Irak). Alexandre le Grand est connu pour avoir perfectionné la tactique du « marteau et de l'enclume » (proche de celle utilisée par des Agences contemporaines de notation et financement pour « motiver » les chercheurs). Cependant, en ce jour de l'an -331, avec une armée se battant à 1 contre 10, il décida d'adopter une tactique, révolutionnaire à l'époque, dite de « l'échelon » qui permit d'isoler et de défaire un à un les bataillons adverses pour s'ouvrir un chemin au cœur de l'armée Perse et mettre en déroute le Grand Darius (qui finira bien

mal un peu plus tard assassiné par ses propres dignitaires). A l'image de l'épopée Macédonienne, c'est par l'imagination, le courage, la volonté et la cohérence que notre discipline poursuivra son chemin sur les traces de son glorieux passé.



En espérant vous voir nombreux et enthousiastes à Québec en septembre, je vous souhaite à tous une année heureuse et pleine de succès.

Jean-Louis Nahon
8 décembre 2010

Légende de la photo de couverture: Caudal hypothalamus of adult zebrafish. Radial glial cells in green send apical processes towards the posterior recess of the 3rd ventricle, which is completely outlined by these processes. In red, many serotonin neurons exhibit CSF-contacting processes that cross the green barrier formed by radial processes and terminate within the ventricle. Blue is DAPI staining showing cell nuclei. (Picture Maria Rita Pérez, UMR CNRS 6026, Rennes).



ROUEN

14 JUILLET 2010

Les lauréats des Prix SNE/
Servier décernés à
l'occasion de l'ICN2010 à
Rouen (légende ci-dessous)

Le Président Jean-Louis Nahon, assisté de Paul Pévet, annonce les résultats de la très sévère compétition internationale pour les Prix SNE et Servier 2010.



La remise des Prix SNE-Servier

De gauche à droite:

- *Andreas Stengel* (Prix Servier, UCLA, USA)
- *Kalina Raskin* (Prix Servier, INSERM URMS 952, CNRS UMR 7224/CNRS UMR 7148, Paris)
- *Zane Andrews* (Prix SNE, Monash University, Clayton, Australie),
- *Béregère Coupé* (The Saban Research Institute, LA, USA/UMR 1280, Nantes)
- *Paul Pévet* (Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg)
- *Jean-Louis Nahon* (Président de la SNE)

Voir les modalités d'attribution des Prix SNE/Servier et le formulaire de candidature dans ce bulletin à la page 10.

Composition du Conseil Scientifique de la SNE (Janvier 2011)

Sortants 2011	Sortants 2012	Sortants 2013
Anne DUITTOZ	Pierrette GAUDREAU	Marie-France BADER
Rabia MAGOUL	Nathalie GUERINEAU	Olivier KAH
Sakina MHAOUTY-KODJA	Hélène HARDIN-POUZET	Jean-Louis NAHON
Vincent PREVOT	Catherine LLORENS-CORTES	Patricia PARNET
Valérie SIMONNEAUX	Stéphane OLIET	Manuel TENA-SEMPERE
Sylvie THIRION	David VAUDRY	Didier VIEAU

Composition du Bureau Exécutif de la SNE

PRESIDENTS D'HONNEUR

Andrée TIXIER-VIDAL

Neurobiologie des Signaux Intercellulaires
Université de Paris VI - Bât A
7 Quai Saint Bernard, 75252 PARIS Cedex 05
Tél : 01.48.87.32.60 ; Fax : 01.48.87.58.17
Andree.Tixier-Vidal@snv.jussieu.fr

Jean-Didier VINCENT

Institut Alfred Fessard, CNRS UPR 2212
Bat. 33 - Avenue de la Terrasse
91198 Gif sur Yvette
Tél : 01-69-82-34-34 ; Fax : 01-69-07-05-38
vincent@iaf.cnrs

PRESIDENT

Jean-Louis NAHON

Institut de Pharmacologie Moléculaire & Cellulaire
CNRS UMR 6097
660 route des Lucioles, Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Tél : 04.93.95.77.53 ; Fax : 04.93.95.77.08

VICE-PRESIDENTE

Catherine LLORENS-CORTES

Collège de France - INSERM U 691
Neuropeptides Centraux et Régulations Hydrique et
Cardiovasculaire
11, place Marcelin Berthelot
75231 Paris Cedex 05

TRESORIER

Vincent PREVOT

Développement et Plasticité du Cerveau Postnatal
Inserm U816
Place de Verdun, 59045 LILLE Cedex
Tél : 03.20.62.20.64 ; Fax : 03.20.62.20.61
prevot@lille.inserm.fr

TRESORIERE-ADJOINTE

Valérie SIMONNEAUX

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
UMR 7518 CNRS-ULP
5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg
Tel : 03.88.45.66.68 ; Fax : 03.88.45.66.54
simonneaux@neurochem.u-strasbg.fr

SECRETAIRE GENERAL

Olivier KAH

Neurogenèse et Oestradiol, CNRS UMR 6026
Campus de Beaulieu
35042 Rennes Cedex
Tél : 02.23.23.67.65 ; Fax : 02.23.23.67.94
olivier.kah@univ-rennes1.fr

SECRETAIRE ADJOINT

Stéphane OLIET

INSERM U862
146 rue Léo Saignat
33077 Bordeaux
Tél : 05.57.57.37.37 ; Fax : 05.57.57.37.50
stephane.oliet@bordeaux.inserm.fr

Administrateur site Internet : <http://www.tours.inra.fr/societeneuroendocrino/>

Yves TILLET (tillet@tours.inra.fr)

IMPORTANT**RENOUVELLEMENT DU CONSEIL
SCIENTIFIQUE 2011**

Un appel à candidature est lancé en vue de renouveler le tiers sortant des membres du Conseil Scientifique de la SNE.

La liste des candidats sera soumise à vos suffrages lors de l'Assemblée Générale qui aura lieu durant le 37ème colloque de la SNE à Québec . Afin que cette liste puisse être diffusée avant le début du Colloque, chaque membre de la SNE peut proposer, dès à présent, au maximum 3 candidats dont lui-même, en utilisant le coupon ci-dessous à renvoyer au secrétariat général (olivier.kah@univ-rennes1.fr).

**RENOUVELLEMENT DES MEMBRES DU CONSEIL
SCIENTIFIQUE DE LA SNE**

Nom :

Prénoms :

Accepteriez-vous d'être candidat lors de l'élection du tiers sortant 2011 des membres du Conseil de la SNE ? (Il est rappelé que les membres du Conseil s'engagent à participer aux réunions)

Oui Non

Nom, prénom des autres candidats proposés

Justification (éventuellement)

1.

2.

3.

Adresser le coupon-réponse au Secrétaire Général: olivier.kah@univ-rennes1.fr

SOCIÉTÉ DE NEUROENDOENDOCRINOLOGIE BULLETIN D'ADHESION

Nom :

Prénoms :

Adresse professionnelle complète :

Situation actuelle :

Master:

Doctorant:

Post-doctorant:

Statutaire:

Autre:

Téléphone :

Fax :

E-mail :

Souhaiterait adhérer à la Société de Neuroendocrinologie.

Thème de recherche :

Liste des principales publications : (ne pas joindre de tirés-à-part)

A....., le 2011

Signature de l'adhérent

Nom de 2 parrains, membres de la SNE, qui doivent contresigner la demande

Nom :

Nom :

Prénoms :

Prénoms :

Signature :

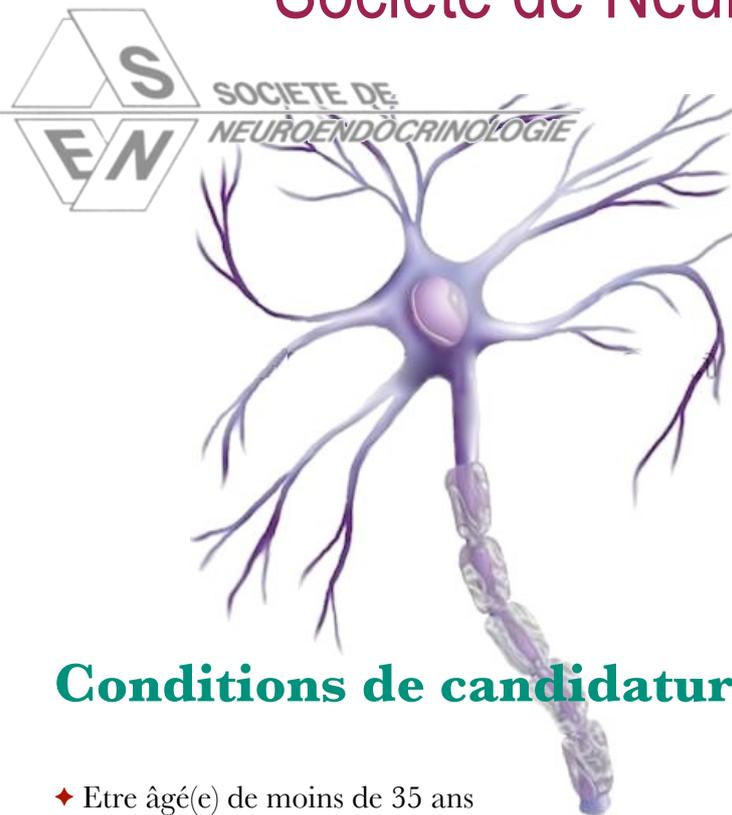
Signature :

Le montant de la **cotisation annuelle** est de **35 euros** pour les membres payant eux-mêmes leur cotisation et de **50 euros** pour ceux qui règlent par bon de commande (*au 1er janvier 2011*), à joindre au formulaire de candidature.

*Les nouvelles candidatures sont à envoyer, avec le chèque correspondant, au Secrétariat Général: olivier.kah@univ-rennes1.fr
Les chèques ne seront encaissés qu'après l'approbation des candidatures lors de la réunion du Conseil Scientifique.*

PRIX SNE-SERVIER 2011

Société de Neuroendocrinologie



4 prix de 1000 euros chacun
décernés à de jeunes chercheurs
pour la qualité de leurs travaux
dans le domaine de la
Neuroendocrinologie lors du
37ème Colloque de la Société
de Neuroendocrinologie

Conditions de candidature :

- ♦ Etre âgé(e) de moins de 35 ans
- ♦ Etre membre de la SNE ou faire acte de candidature avant le 15/04/2011
- ♦ Soumettre un résumé et accepter de présenter une communication orale en anglais lors du 37ème Colloque de la SNE à Québec
- ♦ Accepter de rédiger un article pour Journal of Neuroendocrinology
- ♦ Dossier de candidature disponible à la page suivante et sur le site web de la SNE
- ♦ Le dossier est à envoyer **complet** par courrier électronique en format PDF au secrétariat général : olivier.kah@univ-rennes1.fr

Informations :

http://www.tours.inra.fr/societeneuroendocrino/prix_sne_servier.htm

PRIX DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROENDOENDOCRINOLOGIE FORMULAIRE DE CANDIDATURE

Nom :

Prénoms :

Date de naissance :

Laboratoire où a été préparée la thèse (adresse complète) :

Nom du Directeur de thèse :

Titre de la thèse :

Date de soutenance (ou date probable) :

Nom des membres du jury :

Thème actuel des recherches :

Laboratoire où travaille actuellement le candidat (adresse complète) :

Nom du Directeur :

Etes-vous candidat à un poste de chargé de recherche (ou équivalent) dans un grand domaine ?

Si oui, lequel:

CNRS

MENESR

INSERM

INRA

Autre (préciser)

A....., le 2011

A....., le2011

Signature du candidat

Signature du Directeur du Laboratoire

Conditions de candidature

- Etre âgé de moins 35 ans
- Etre membre de la SNE ou faire acte de candidature avant le 15-04-2011
- Soumettre un résumé au 37ème Colloque de la SNE à Québec
- Envoyer par courrier électronique au Secrétaire Général (olivier.kah@univ-rennes1.fr) un document PDF unique contenant:
 - * Le formulaire de candidature signé par le candidat et le Directeur du laboratoire (Disponible sur le site Web de la SNE)
 - * Le CV du candidat
 - * Une lettre de motivation justifiant la candidature (intérêt du sujet, originalité, innovation, etc...)
 - * Une liste de publications
 - * La copie du résumé soumis au 37ème Colloque de la SNE à Québec

Compte rendu de la réunion téléphonique du Conseil Scientifique de la SNE du 24 mars 2010

Membres du Conseil : Youssef Anouar, Michel Désarménien, Anne Duittoz, Pierrette Gaudreau, Nathalie Guerineau, Hélène Hardin-Pouzet, Olivier Kah, Catherine Llorens-Cortes, Rabia Magoul, Sakina Mhaouty-Kodja, Emmanuel Moysé, Jean-Louis Nahon, Stéphane Olié, Vincent Prévot, Annabelle Réaux-Le Goazigo, Valérie Simonneaux, Sylvie Thirion, David Vaudry

Présents : Youssef Anouar, Michel Désarménien, Anne Duittoz, Pierrette Gaudreau, Nathalie Guerineau, Hélène Hardin-Pouzet, Olivier Kah, Catherine Llorens-Cortes, Sakina Mhaouty-Kodja, Emmanuel Moysé, Jean-Louis Nahon, Stéphane Olié, Vincent Prévot, Annabelle Réaux-Le Goazigo, Valérie Simonneaux, Sylvie Thirion, David Vaudry

La réunion commence à 14 :00

1- Informations générales

1-1- Recensement des contrats dans le domaine de la Neuroendocrinologie

Notre président souhaite que nous fassions un inventaire concernant les appels d'offres dans le domaine de la neuroendocrinologie ainsi que sur le taux de succès des demandes de contrats présentés par les différentes équipes du secteur. Un questionnaire sera donc envoyé aux différents laboratoires en leur demandant de bien vouloir communiquer la liste des contrats obtenus pour lesquelles la neuroendocrinologie est affichée comme discipline et apparaît en tant que telle ou les contrats de recherche transversale pour lesquels la neuroendocrinologie est associée à d'autres disciplines. Il serait également souhaitable que les laboratoires mentionnent leur taux de succès à ces différentes demandes ceci bien sûr s'ils veulent bien communiquer ces informations (qui resteront à usage interne). Il s'agira in fine d'établir notre « visibilité » auprès des bailleurs de fonds et d'imaginer les moyens de la renforcer.

1-2 : Propositions à connotation Neuroendoendocrinologie pour les symposia du prochain Congrès de la Société des Neurosciences.

Hypophyse : du développement à la

tumorigène.

Présenté par Thierry Bruc (Marseille, France)

Anne Guiochon-Mantel (Kremlin-Bicêtre, France): PROKR2 mutations in patients with hypopituitarism.

Anne-Marie François-Bellan (Marseille, France): Role of clock genes in the regulation of prolactin.

Jacqueline Trouillas (Lyon, France): A transcriptome approach to prognostic factors of pituitary adenomas.

Marie-Laure Sobrier (Paris, France) : SOX3 mutations with or without mental retardation.

Anne Barlier-Setti (Marseille) : Roles of Pit-1 in tumorigenesis.

Memory deficits in psychiatric disease: epigenetic mechanisms"

Présenté par Sara Morley-Fletcher, Villeneuve d'Ascq France

Stefania Maccari : Epigenetic programming of stress response in a prenatal restraint stress model

Fernanditto Nicoletti : Metabotropic glutamate receptors: a new target for disease

Jocelyne Caboche : ERK-dependent chromatin remodeling in drug addiction

Laure Rondi-Reig : Early detection of age-related memory deficits in individual mice.

Arndt Benecke : Interconnected genome stability, epigenetic signaling, and transcription regulation at the basis of stress

Being wired for hunger: Dopamine, adipokines, and cytokines in the neural control of cue-reward learning

Présenté par Jean-Louis Nahon (Valbonne) et Sébastien Bouret (Lille)

Etienne Challet (Strasbourg, France): Chronobiology of energy homeostasis control

Serge Ahmed (Bordeaux, France): Sugar consumption and reward function

Tolle Virginie (Paris, France):

Ghrelin/Obestatin in anorexia/bulimia

Daniela Cota (Bordeaux, France)

Endocannabinoid control of food intake

Carole Rovère (CNRS, Nice):

Cytokine-chemokine actions in the LHA

Semaphorin in the developing and postnatal

brain

Présenté par Vincent Prévot (Lille) et Alain Chédotal (Paris)

Esther Stoeckli (Zürich): Class 6 semaphorin act as receptors in neural circuit formation

Jeroen Pasterkamp (Utrecht): Semaphorin and Wnts cooperate to wire serotonergic and dopaminergic activity

Paolo Giacobini (Turin): Semaphorin signalling and directional migration of GnRH neurons: wiring reproductive systems

Vincent Prévot (Lille) Ovarian-cycle-linked changes in semaphoring 3A signalling controls GnRH axon plasticity in the hypothalamus

Alain Chédotal (Paris): Semaphorin function in the postnatal brain

1.3- Diffusion des informations :

Le secrétaire souligne qu'il reçoit bon nombre de demandes de diffusion d'informations relatives au domaine de la neuroendocrinologie. Il affirme être tout à fait d'accord pour diffuser ces informations, mais souligne que la liste de diffusion en sa possession à l'heure actuelle contient de nombreuses erreurs ce qui provoque un grand nombre de retours de messages non diffusés et une perte de temps importante. Il est suggéré, dans un premier temps, de regrouper ces informations sous la forme d'une lettre diffusée une fois par mois, après remise à jour des listes. Dans un deuxième temps, et en fonction de la rénovation de notre site Internet, nous tenterons de développer un système permettant de mettre ces informations en ligne de manière simple. Ceci sera discuté avec Yves Tillet dans le cadre de la rénovation du site de la SNE.

1-4- Enquête de la société française d'Endocrinologie :

Certains membres du bureau ont reçu un courrier de la société française endocrinologie qui réalise un inventaire des équipes impliquées dans le domaine de l'Endocrinologie en France et donc dans le domaine de la Neuroendocrinologie. Visiblement, tout le monde n'a pas reçu ce courrier, et il conviendra de leur faire parvenir une liste exhaustive.

2- Le point sur les candidatures au renouvellement du Conseil Scientifique

Six membres du bureau sont sortants en 2010. Le président Jean-Louis Nahon et le secrétaire Olivier Kah seront renommés sur la base de leurs fonctions respectives. D'autres candidatures ont été stimulées et à l'heure actuelle ont accepté de faire partie du conseil et Didier Vieau de Lille, Marie-France Bader de Strasbourg, Patricia Parnet de Nantes et Manuel Tena-Sempere de Córdoba. Sylvie Thirion avait fait acte de candidature, mais n'est sortante qu'en 2011. Le conseil prend acte de cette candidature pour l'année prochaine.

3- Le point sur la candidature William Rostène à l'IFN

Jean-Louis fait le point sur la candidature de William Rostène à la présidence de la fédération internationale de Neuroendocrinologie. Un courrier de soutien a été expédié à Tony Plant, actuel président de IFR, accompagné d'un curriculum vitae de William R.

4- Comment faire rentrer les cotisations?

Le trésorier signale que plus de la moitié des cotisations sont impayées. Compte tenu du fait que la SNE verse à la fédération internationale des cotisations correspondant au nombre de membres inscrits, il est évident que cette situation est dommageable pour la SNE. Vincent a déjà éliminé un certain nombre de noms correspondant à des membres qui n'ont pas payé depuis 3 ans ou plus. Il rappelle également que nous avons décidé de faire payer les nouveaux membres dès leur inscription au lieu d'attendre l'assemblée générale qui valide leur acceptation au sein de la société. Ceci vaut notamment pour les étudiants qui s'inscrivent en vue des prix Servier et SNE.

Un autre problème vient des cotisations des membres étrangers en raison des frais parfois exorbitants associés aux virements de chèques en provenance de l'étranger. Des solutions alternatives sont proposées : possibilité de payer par virement PayPal pour lesquels les frais sont nuls pour le payeur et très faibles pour le receveur. Une autre solution pourrait consister à se renseigner auprès de la Fédération Réaumur, une association de différentes sociétés savantes qui mettent en commun un certain nombre de moyens. Olivier se charge de joindre la Fédération Réaumur.

5- Le point sur le 7th ICN à Rouen en 2010

David Vaudry fait le point sur l'avancée des préparatifs du congrès international de Rouen. À l'heure actuelle, il y a environ 700 inscrits dont 60 correspondent à des accompagnants. 510 abstracts ont été soumis. Le montant des frais d'inscription est de 210 000 € tandis que 200 000 € proviennent des sponsors. Il a été décidé que c'était l'IFN qui paierait les bourses de voyage pour les jeunes chercheurs. David souligne qu'il devient difficile de trouver des hôtels et donc qu'il convient de se dépêcher pour ceux qui n'ont pas encore fait leur réservation. Jean-Louis fait remarquer qu'il y a très peu d'Américains inscrits, une quarantaine sur les 250 annoncés par la société américaine. Compte tenu du fait que les américains ont 4 conférences plénières et 17 communications orales, le rapport bénéfice sur investissement est considérable et non justifié par rapport à d'autres communautés fortement mobilisées (Japon, Nouvelle-Zélande ...ou même France).

Catherine Llorens-Cortes fait un résumé de la représentation française à ce colloque aussi bien pour les conférences plénières (3 représentants SNE sur 8 conférences plénières + 1 conférence grand public + 1 conférence d'ouverture) que pour les communications orales dans les différents symposia au nombre de quatre (12 sessions, 4 orateurs par session) (France: 8 représentants SNE sur 64 orateurs, pour les USA : 17; Japon :10; UK : 4; Germany : 2...). De plus il y aura 24 communications orales libres qui seront sélectionnées à partir des abstracts qui sont au nombre de 510.

Il est rappelé au conseil que la prochaine réunion du conseil scientifique aura lieu à Rouen le 10 le dimanche 10 juillet au matin (9h30-13h00). Olivier Kah rappelle qu'il ne pourra pas être présent car à cette heure là il anime un symposium satellite. Le secrétaire adjoint Stéphane Olié ne pourra pas être là non plus pour des raisons impérieuses. Il conviendra donc de trouver un secrétaire temporaire pour cette occasion.

6- Le point sur les symposiums satellites de l'ICN2010

- *Effets neuroendocrines des perturbateurs endocriniens*

Ce symposium est organisé

conjointement par Vance Trudeau et Olivier Kah. Le programme est en ligne depuis un certain temps et la date limite d'inscription a été fixée au 15 avril. À l'heure actuelle, il y a plus d'une cinquantaine de personnes inscrites, mais les organisateurs espèrent dépasser le chiffre de 75. Le budget sera nécessairement équilibré et donc les organisateurs ne feront pas appel aux fonds de la SNE. L'INRA a proposé une subvention de 500 €, l'université de Rennes 1000 €, l'INERIS de 1000 €, l'ANR NEED de 500 € et le CNRS n'a pas encore répondu à la demande d'Olivier Kah. La salle est offerte gracieusement par la mairie de Rouen.

- 6th International Melanocortin meeting

July 8-11, 2010, Utrecht, The Netherlands : Peu d'informations sur ce symposium mais pas de préoccupations compte tenu du fait qu'il s'agit d'une manifestation récurrente.

- Plasticity of neuroendocrine systems July 9-10, 2010, Tours, France

Isabelle Franceschini et Yves Tillet : 75 à 100 personnes attendues ; Deadline 30 Avril 2010

- Progress in cellular imaging *for neuroscience research* July 9-10, 2010 Maison de l'Université, Mont-Saint-Aignan. Limité à 100 personnes. (First arrived First served)

David Vaudry, Ludovic Galas, Darek Gorecki

- *Neuroendocrine programming of obesity* ; July 15-16, 2010, Halle aux Toiles Organisateurs : Sébastien Bouret and Richard B. Simerly deadline 15 Avril 100-120 participants attendus

7- Le point sur le 37ème Colloque de la SNE à Montréal en 2011

Pierrette Gaudreau apporte des précisions sur la préparation du prochain colloque qui aura lieu à Québec. Les dates retenues sont les 28, 29 et 30 septembre 2011. Une série de réunions préparatoires aura lieu entre avril et juin, de façon à disposer d'un dépliant à distribuer au congrès de Rouen. Il est suggéré que les participants français puissent payer par l'intermédiaire de la SNE afin de limiter les frais de transferts bancaires. Normalement, cela ne devrait pas poser de problème.

8- Le point sur le 38ème Colloque de la SNE à Banyuls en 2012

Jack Falcón a renouvelé son désir prononcé d'organiser le 38ème colloque de la SNE à Banyuls sur Mer en 2012. Il est encore trop tôt pour parler de détails ou de programme mais Jack a d'ores et déjà effectué les démarches pour organiser cet événement.

9- Le point sur la rénovation du site web de la SNE

Suite aux informations communiquées par Yves Tillet à Olivier Kah, le conseil suggère de suivre la proposition d'héberger le site de la SNE sous le format Content Manager System qui permet d'avoir plusieurs rédacteurs pouvant intervenir sur le site. Par ailleurs, l'INRA propose la possibilité de suivre l'évolution du logiciel. Le nom de domaine ne fera apparaître que le nom de la société sans référence à l'INRA, comme actuellement. L'objectif est d'augmenter la visibilité de ce site et son utilisation pour la diffusion des informations de la société et le rayonnement de la Neuroendocrinologie en France et dans le monde. Il ne sera pas possible de basculer l'ancien site sur le nouveau en une seule manœuvre. Il faudra refaire l'ensemble des pages et le conseil entérine la proposition de payer un vacataire pour une durée de l'ordre de 15 jours à un mois. La priorité est donnée à du personnel

déjà formé au sein de l'INRA, mais s'il s'avérait qu'Yves avait des difficultés pour trouver quelqu'un, Olivier pourrait avoir une solution.

Par ailleurs, il a été proposé de rénover le logo de la SNE. A cette fin, un concours sera ouvert. Un courrier va être envoyé à la liste de diffusion. Le gagnant recevra une inscription gratuite au colloque de la SNE en 2011.

10- Prix SNE/Servier :

Après évaluation par les membres du CA de 32 dossiers incluant 8 candidats français et 24 étrangers, deux classements ont été établis : un ne prenant en compte que les candidats français et un 2^e prenant en compte tous les candidats. Ces deux classements ont permis de sélectionner les lauréats français du prix Servier, le lauréat étranger du prix Servier et le lauréat du prix SNE.

Les deux candidats français donc lauréats du prix Servier sont :

1. *Berangère Coupé* (The Saban Research Institute, LA, USA/UMR 1280, Nantes)
2. *Kalina Raskin* (INSERM URMS 952, CNRS UMR 7224/CNRS UMR 7148, Paris)

Le lauréat du prix Servier pour un étranger:
Andreas Stengel (UCLA, USA)

Lauréat du prix SNE:

Zane Andrews (Monash University, Clayton, Australie)

Olivier Kah
Secrétaire général de la SNE

Compte rendu de la réunion du Conseil de la SNE du 11 juillet 2010, Rouen, France

Compte-rendu de la réunion du Conseil Scientifique de la SNE 11 juillet Rouen, France

- Présents à la réunion : Youssef Anouar, Anne Duittoz, Pierrette Gaudreau, Nathalie Guérineau, Hélène Hardin-Pouzet, Olivier Kah, Catherine Llorens-Cortes, Jean-Louis Nahon, Vincent Prévot, Valérie Simonneaux, Sylvie Thirion, David Vaudry

- Excusés : Michel Désarménien, Rabia Magoul, Sakina Mhaouty-Kodja, Emmanuel Moysse, Stéphane Olié, Annabelle Réaux-Le Gozigo,

- Invité : Jack Falcón

1- Informations générales :

- Nouveaux membres : Peu de nouveaux membres cette année (Paolo Giacobini, Yohann Mérot, Vance Trudeau). Il est convenu de rendre plus visible l'adresse du secrétaire sur le site Internet et dans le bulletin.

- Un bilan des symposia à connotation Neuroendocrinologie présentés pour le prochain colloque des neurosciences a été établi par Stéphane Olié. Aucun des symposiums Neuroendocrinologie présentés n'a été retenu. Par contre, ont été retenus le symposium « Sémaphorines » présenté par Vincent Prévot et le symposium « Peptide et Sommeil » présenté par Véronique Fabre. De l'avis général, il conviendra la prochaine fois de faire plus de propositions coordonnées et de lancer un appel à propositions à chaque laboratoire. Il faudra également appliquer cette politique pour le congrès de la FENS.

- Enquête sur les programmes auxquels les laboratoires Neuroendocrinologie soumettent des projets. Un questionnaire

sera proposé prochainement aux chefs de laboratoire.

- Le président Jean-Louis Nahon signale une réunion intitulée « Priorité cerveau » qui se tiendra à Paris le 16 septembre 2010 sous la présidence de Valérie Pécresse. Il conviendra de voir dans quel sens va la politique mise en place.

- Discussion sur la manière de proposer les symposiums de la SNE : la solution proposée est de faire un appel d'offres pour la moitié des symposiums. Si le programme prévoit 4 sessions, 2 seront proposées par le conseil scientifique. Si le congrès ne prévoit que 3 sessions, dans ce cas le conseil ne fera qu'une proposition.

- Précision sur la date de prise de fonction des nouveaux entrants au conseil scientifique : après discussion il est précisé que la **prise de fonction des nouveaux membres se fait lors de la réunion du mois de décembre.**

2- Bilan financier : Vincent Prévot présente les résultats de l'exercice 2010. Le bilan est provisoire pour l'instant mais fait état de plus de 40 000 € y compris la somme présente sur le livret bleu. Vincent signale que sur les 288 membres inscrits seuls 103 ont payé leurs cotisations à la date du 11 juillet 2010. Il convient sans doute de relancer les chefs de laboratoire pour qu'ils stimulent leurs troupes

- La discussion s'engage sur les moyens à mettre en œuvre pour moderniser le suivi des cotisations et la liste de diffusion. David Vaudry suggère de rechercher l'existence d'éventuels logiciels susceptibles de faciliter le suivi. Le secrétaire signale qu'il lui est extrêmement difficile d'avoir une liste de diffusion à jour.

- Vincent Prévot a rencontré des difficultés pour retirer une forte somme d'argent liquide sur une succursale bancaire de Rouen. En effet, les démarches administratives pour signaler le changement de trésorier n'avaient pas été effectuées et seule des attestations du président et du trésorier actuel ont pu débloquent la situation. Il conviendrait peut-être de changer de banque de manière à placer notre argent dans une banque ayant des succursales dans toutes les régions (Société Générale, BNP). En effet, les banques comme le Crédit Agricole ou le Crédit Mutuel sont maintenant indépendantes dans chaque région.

3- Renouvellement du Conseil Scientifique

Rappel sur les sortants 2010: Youssef Anouar, Michel Desarméniens, Olivier Kah, Jean-Louis Nahon, Annabelle Reaux, Emmanuel Moysse.

- Les nouveaux entrants 2010 : Didier Vieau Marie-France Bader (Strasbourg), Patricia Parnet (Nantes), Manuel Tena-Sempere (Espagne), Olivier Kah (actuel secrétaire) et Jean-Louis Nahon (actuel président)

- Le point sur les candidatures possibles pour remplacer les sortants 2011 : (Anne DUITTOZ, Rabia MAGOUL, Sakina MHAOUTY-KODJA, Vincent PREVOT, Valérie SIMONNEAUX, Sylvie THIRION)

Candidats possibles : Virginie Tolle (Paris) Gilles Guillon (Montpellier), Nicole Chartrel (Rouen), Claire-Marie Vacher (Paris), Sébastien Bouret (Lille), Isabelle Franchescini (Nouzilly), Serge Luquet (Paris), Nicolas de Roux (Paris). Donc huit candidatures possibles pour cinq noms car Valérie Simonneaux prendra ses fonctions de trésorière. Elle est donc amenée à faire

partie du bureau de la société pour 3 ans.
Un Doodle sera lancé en septembre pour fixer la date de la réunion du CS de décembre.

4- Le point sur l'ICN 2010

David Vaudry fait un rapide bilan des inscriptions au congrès international de Neuroendocrinologie 2010. En date du 11 juillet, il y a 538 abstracts dont 438 posters. Au total, il y a 847 personnes inscrites.

5- Le point sur le congrès de Québec 2011 : Pierrette Gaudreau résume la situation : l'intitulé exact du congrès sera : **37^{ème} COLLOQUE DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROENDOENDOCRINOLOGIE ET 4^{ème} COLLOQUE FRANCO-QUÉBÉCOIS** qui aura lieu au Loews Hôtel « Le Concorde »

- Composition du comité scientifique
Présidente: Pierrette Gaudreau, Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal

Membres du comité scientifique: représentants de chaque grande université québécoise, alliant chercheurs seniors et jeunes chercheurs.

Université de Montréal :
Jacques Drouin : Institut de recherche clinique de Montréal
Stéphanie Fulton : Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal

Université McGill :
Thomas Stroh : Institut neurologique de Montréal
Claire-Dominique Walker : Centre de Recherche de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas (secrétaire-trésorière)

Université Laval :
Thérèse DiPaolo : Centre de recherche en endocrinologie moléculaire et oncologique, Centre de Recherche du CHUL (CHUQ)
Denis Richard : Centre de recherche, Hôpital Laval

Université de Sherbrooke :
Nicole Gallot-Payet : Service d'endocrinologie, Faculté de médecine
Philippe Sarret : Dépt. de Physiologie et Biophysique, Faculté de médecine
Secrétariat : Joanne Auclair
Communication, graphisme, site web : SDRLogic

- Une discussion s'engage sur l'intitulé exact des quatre symposiums proposés. Il est finalement retenu les quatre symposiums suivants :

Chronobiologie et systèmes neuroendocriniens,
Actions centrales des hormones polypeptidiques, peptides et stéroïdiennes, Dysfonctions neuroendocriniennes liées à l'obésité et à l'anorexie,
Adaptations des systèmes neuroendocriniens du développement au vieillissement.

- Programme proposé
Mercredi le 28 septembre
08:30-11:00 Réunion du Conseil scientifique
08:30-18:00 Accueil des congressistes et affichage des posters
11:00-11:30 Ouverture officielle du colloque et discours des dignitaires
11:30-12:30 **Conférence Claude Fortier: Jean-Louis Nahon**
12:30-14:00 Déjeuner
14:00-16:00 Symposium I
16:00-16:30 Pause café
16:30-18:30 Session « Prix Jeunes chercheurs »
19:00-20:30 **Conférence grand public : William Rostene**

Jeudi 29 septembre
08:30-10:30 Symposium II
10:30-11:00 Pause café
11:00-12:30 Présentation par affiche (nombres pairs)
12:30-14:00 Déjeuner
14:00-16:00 Symposium III
16:00-16:30 Pause café
16:30-17:30 Communications orales (4 communications)
17:30-18:30 Assemblée générale de la SNE
21:00-24:00 Banquet et soirée festive

Vendredi 30 septembre
08:30-10:30 Symposium IV
10:30-11:00 Pause café
11:00-12:30 Présentation par affiche (nombres impairs)
12:30-14:00 Déjeuner
14:00-16:00 Communications orales (8 communications)
16:00-16:30 Pause café
16:30-17:30 **Conférence Jacques Benoît (à confirmer d'ici septembre)**
17:30-18:30 Remises des prix de présentations et cocktail de clôture

- Dates limite et résumés
- 30/04/2011: Date limite de soumission de résumés
- 15/04/2011: Date limite de soumission de candidature Prix Servier-SNE
- Inscription avant le 30/06/2011:
- Membres SNE: 325 euro ou 430 CAN \$
- Non membres: 400 euro ou 530 CAN \$
- Étudiants: 190 euro ou 250 CAN \$
- Inscription après le 30/06/2011:
Membres SNE: 400 euro ou 525 CAN \$
Non membres: 500 euro ou 650 CAN \$
Étudiants: 250 euro ou 330 CAN \$

Le président remercie Pierrette Gaudreau pour le travail accompli.

6- Le point sur le 38^{ème} Colloque de la SNE à Banyuls en 2012 :

Jack Falcón fait le point sur le 38^e colloque de la SNE qui aura lieu à Banyuls sur Mer

en 2012, probablement aux alentours de la mi-septembre. Le congrès devrait avoir lieu dans les locaux de la station océanographique, sauf si le nombre d'inscrits est trop important pour les 150 places de l'amphithéâtre. Dans ce cas, le congrès pourrait avoir lieu dans une salle de la ville de Banyuls. Jack signale que les thèmes de symposiums n'ont pas encore été déterminés, mais qu'ils s'articuleront autour des mots-clés : changements globaux, facteurs externes, rythme biologique, environnement marin, évolution.

Une discussion s'engage sur l'opportunité qu'il y aurait à contacter les collègues espagnols. Jacques précise qu'il est possible d'obtenir des fonds INTERREG à cette occasion. Il précise que s'il s'agit d'un colloque franco-espagnol, à ce moment il conviendra sans doute de tenir le colloque dans une salle de la ville de Banyuls pour des raisons de place. Ce dernier point est en fait lié au point suivant sur le site du 39^e colloque de la SNE. En effet, s'il doit avoir lieu au Maroc, sans doute conviendra-t-il de lancer une invitation assez large aux collègues espagnols pour le colloque de Banyuls.

7- Discussions sur le site du 39^{ème} Colloque de la SNE

En 2013, deux possibilités s'offrent à nous : soit organiser le colloque en Espagne en profitant de la nomination récente de Manuel Tena-Sempere au conseil de la SNE et s'appuyant aussi sur María Malagón. L'autre solution consiste à organiser le colloque à Fès autour de Rabia Magoul et de son mari Abdouh. Cette solution semble avoir la préférence du plus grand nombre, compte tenu du fait qu'il est question depuis longtemps d'avoir une édition du colloque de la SNE au Maroc.

8- Nouveau site web : état des lieux

Yves Tillet n'a pas pu se joindre à nous, mais le secrétaire l'a contacté par téléphone. Yves a trouvé une personne déjà formée à l'utilisation du logiciel et qui a accepté de prendre en charge ce dossier. Le nouveau site devrait être mis en service d'ici la fin de 2010. Il est rappelé qu'une somme de 2000 à 3000 € maximum sera consacrée à payer une gratification à cette personne. Il faudra veiller à ce que tout soit fait dans les règles vis-à-vis du fisc.

La séance est levée à 12:30.

Olivier Kah
Secrétaire Général de la SNE

Compte-Rendu de l'assemblée Générale de la SNE

Rouen, 12 juillet 2010

La réunion est ouverte à 13:30 par le Président avec l'ordre du jour suivant :

- 1-Les nouveaux membres de la Société
- 2-Renouvellement du Conseil Scientifique
- 3-Bilan financier
- 4-Le site Web de la SNE
- 5-Le point sur le 37ème Colloque de la SNE à Montréal en 2011
- 6-Le point sur le 38ème Colloque de la SNE à Banyuls en 2012
- 7-Questions diverses

1. Les nouveaux membres de la société

Le secrétaire Général a présenté les demandes d'adhésion à la SNE. Cinq demandes sont arrivées au secrétariat. Les noms des parrains sont indiqués entre parenthèses :

- Vance Trudeau, University of Ottawa, Canada (Olivier Kah, Youssef Anouar),
- Paolo Jacobini, Lille (Vincent Prévot, Jean-Claude Beauvillain)
- Yohann Mérot, UMR 6026, Rennes (Olivier Kah, Youssef Anouar),
- Maïté Courel, INSERM U982, Rouen (Youssef Anouar, Maïté Montero-Hadjade)
- Huijbrechts Lukas, INSERM U676 (Nicolas De Roux, Alain Caraty)

2- Renouvellement du Conseil Scientifique

Compte tenu du fait que Jean Louis Nahon a été récemment élu et préside la SNE pour trois ans et que Olivier Kah est secrétaire pour trois ans, seuls quatre membres du conseil ont besoin d'être renouvelés. Quatre candidatures sont parvenues au secrétaire général.

- Didier Vieau (Lille)
- Marie-France Bader (Strasbourg)
- Patricia Parnet (Nantes)
- Manuel Tena-Sempere (Cordoba, Espagne).

Ces quatre candidats sont élus à l'unanimité. Le président remercie les membres sortants. Les nouveaux élus siègeront au conseil dès la réunion du mois de décembre 2010.

2- Bilan financier : Vincent Prévot signale que sur les 288 membres inscrits seuls 103 ont payé leurs cotisations à la date du 11 juillet 2010. Il commente ensuite les résultats ci-contre.

4- Le site Web de la SNE

Le président signale que le site web de la société est actuellement en cours de rénovation sous la conduite de Yves Tillet. Ce dernier explique les grandes lignes de cette opération et précise que le site devrait être fonctionnel d'ici la fin de l'année 2010.

Afin de rajeunir le logo de la SNE un concours est ouvert dont le premier prix sera une inscription gratuite au prochain colloque de la Société. Les propositions doivent être envoyées au Secrétaire Général Olivier Kah (olivier.kah@univ-rennes1.fr) avant le 30 novembre 2010.

5-Le point sur le 37ème Colloque de la SNE à Montréal en 2011

Pierrette Gaudreau résume la situation : l'intitulé exact du congrès sera : 37^{ème} COLLOQUE DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROENDOENDOCRINOLOGIE ET 4^{ème} COLLOQUE FRANCO-QUÉBÉCOIS qui aura lieu au Lodge « Le Concorde »

Présidente: Pierrette Gaudreau, Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal

Membres du comité scientifique: représentants de chaque grande université québécoise, alliant chercheurs seniors et jeunes chercheurs.

Université de Montréal :

- Jacques Drouin : Institut de recherche clinique de Montréal
- Stéphanie Fulton : Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal

Université McGill :

- Thomas Stroh : Institut neurologique de Montréal
- Claire-Dominique Walker : Centre de Recherche de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas (secrétaire-trésorière)

Université Laval :

- Thérèse DiPaolo : Centre de recherche en endocrinologie moléculaire et oncologique, Centre de Recherche du CHUL (CHUQ)
- Denis Richard : Centre de recherche, Hôpital Laval

Université de Sherbrooke :

- Nicole Gallot-Payet : Service d'endocrinologie, Faculté de médecine
 - Philippe Sarret : Dépt. de Physiologie et Biophysique, Faculté de médecine
- Secrétariat : Joanne Auclair

Communication, graphisme, site web : SDRLogic

- Une discussion s'engage sur l'intitulé exact des quatre symposiums proposés. Il est finalement retenu les quatre symposiums suivants :

Chronobiologie et systèmes neuroendocriniens,
Actions centrales des hormones polypeptidiques, peptides et stéroïdiennes,
Dysfonctions neuroendocriniennes liées à l'obésité et à l'anorexie,
Adaptations des systèmes neuroendocriniens du développement au vieillissement.

- Programme proposé

Mercredi le 28 septembre

08:30-11:00 Réunion du Conseil scientifique

08:30-18:00 Accueil des congressistes et affichage des posters

11:00-11:30 Ouverture officielle du colloque et discours des dignitaires

11:30-12:30 Conférence Claude Fortier: Jean-Louis Nahon

12:30-14:00 Déjeuner

14:00-16:00 Symposium I

16:00-16:30 Pause café

16:30-18:30 Session « Prix Jeunes chercheurs »

19:00-20:30 Conférence grand public : William Rostene

Jeudi 29 septembre

08:30-10:30 Symposium II

10:30-11:00 Pause café

11:00-12:30 Présentation par affiche (nombres pairs)

12:30-14:00 Déjeuner

14:00-16:00 Symposium III

16:00-16:30 Pause café

16:30-17:30 Communications orales (4 communications)

17:30-18:30 Assemblée générale de la SNE

21:00-24:00 Banquet et soirée festive

Vendredi 30 septembre

08:30-10:30 Symposium IV

10:30-11:00 Pause café

11:00-12:30 Présentation par affiche (nombres impairs)

12:30-14:00 Déjeuner

14:00-16:00 Communications orales (8 communications)

16:00-16:30 Pause café

17:30-18:30 Remises des prix de

16:30-17:30 **C o n f é r e n c e**
Jacques Benoît (à confirmer d'ici
septembre)

17:30-18:30 Remises des prix de
présentations et cocktail de clôture

- Dates limite et résumés

- 30/04/2011: Date limite de
soumission de résumés

- 15/04/2011: Date limite de
soumission de candidature Prix Servier-
SNE

- Inscription avant le 30/06/2011:

Membres SNE: 325 euro ou 430
CAN \$

Non membres: 400 euro ou 530
CAN \$

Étudiants: 190 euro ou 250 CAN \$

- Inscription après le 30/06/2011:

Membres SNE: 400 euro ou 525
CAN \$

Non membres: 500 euro ou 650
CAN \$

Étudiants: 250 euro ou 330 CAN \$
Le président remercie Pierrette
Gaudreau pour le travail accompli.

6. Le point sur le 38ème Colloque de la SNE à Banyuls en 2012

Jean Louis Nahon fait le point sur
l'organisation du 38e colloque à Banyuls
sur Mer en 2012. Ce colloque sera
organisé par Jack Falcon à la station
océanographique, probablement aux
alentours du 15 septembre 2012

7. Questions diverses

- Propositions de symposium au
colloque de la SNE: La solution

proposée par le Conseil Scientifique est
de faire un appel d'offres pour la moitié
des symposiums. Si le programme
prévoit 4 sessions, 2 seront proposées
par le CS. Si le congrès ne prévoit que 3
sessions, dans ce cas le conseil ne fera
qu'une proposition.

- Le Président informe les membres de
la société que le congrès de 2013
pourrait se tenir à Fès au Maroc.

L'ordre du jour étant épuisé et aucune
autre question diverse n'ayant été
soulevée, le Président remercie chacun
pour sa participation à cette réunion qui
est levée à 14:25.

Olivier Kah

Secrétaire Général de la SNE

Bilan financier 2011

Vincent Prévot

(Trésorier de la SNE)

COMPTES DE RESULTATS

Avoir au 01/08/2010: Report à nouveau

13 302 €

Livret bleu (Janvier 2010)

26 981 €

DEPENSES

RECETTES

• Congrès ICN de Rouen <i>4 prix SNE/SERVIER</i>	4 000 €
• Cotation ICN 2008-2009-2010	1 400 €
• Trésorerie ICN	
• Liquide	22 574 €
• virement	2 700 €
• CROUS- réunion SNE Rouen	363 €
• Trésorerie Satellite Symposium Tours <i>(Remboursements conférenciers)</i>	2043 €
• Conférence Jacques Benoît	2105 €
• Couronne décès Prof Assenmacher	175 €
• Genesys conferencing	216 €
• Envois Cotation 2010	246 €
et annonce Conférence Grand Public Rouen <i>(timbres)</i>	
• NETIXIA- Nom de Domaine	36 €
• MAIF- Contrat d'assurance	223 €
• Frais bancaires <i>(virements internationaux + chèques)</i>	110 €

• Intérêts Livret Bleu	393 €
• Cotisations	5 830 €
• Servier (prix)	3 000 €
• Trésorerie ICN	25 274 €
• Trésorerie Satellite Symposium Rouen <i>(Sponsor: TSE system)</i>	1 000 €
• Trésorerie Satellite Symposium Tours	
• Aide Société des Neurosciences	2 000 €
• Cotisations perçues	360 €

37 857 €

Compte de résultats

+ 14 968 €

36 191 €

Comptes au 31 Décembre 2010



Le 7th International Congress of Neuroendocrinology (ICN2010) s'est déroulé à la Faculté de Droit de Rouen du 11 au 15 juillet 2010. Au total, 870 personnes provenant de 60 pays ont participé au congrès, et 532 résumés ont été acceptés pour présentation orale ou affichée. Le livre des résumés, qui est disponible sur demande (hubert.vaudry@univ-rouen.fr), a été publié par les Presses des Universités de Rouen et du Havre (PURH). Quarante-huit Young Investigators Travel Grants ont été attribués aux doctorants et post-doctorants dont les résumés ont été sélectionnés. À l'occasion de l'ICN2010, Jacques Balthazart (Liège), membre de la SNE, a présenté une conférence grand public le 11 juillet 2010 sur le thème « Le cerveau a-t-il un sexe ? Biologie des différences sexuelles et de l'homosexualité ».



Jacques Balthazart

Neuf conférences plénières ont été présentées parmi lesquelles la conférence inaugurale par Roger Guillemin « Neuroendocrinology : A short historical review », la Geoffrey Harris Lecture par Iain Clarke « GnRH : One step back », la Mortyn Jones Lecture par John Morris « Folliculostellate cells and annexin A1 : Subtle cogs in the machinery of glucocorticoid



Roger Guillemin

feedback », la Lecture Jacques Benoit par Nabil Seidah « The secretory proprotein convertases : Critical roles in the neuroendocrine axis and implications in pathophysiological disorders » et la Claude Kordon Lecture par Alain Enjalbert « Physiopathology of somatolactotroph cells : From transduction mechanism to gene therapy ».



Iain Clarke

La conférence grand public et les conférences plénières sont accessibles sur le site <http://icn2010.univ-rouen.fr/video.php>. Le programme incluait 16 symposia regroupant 64 conférences d'actualité, 27 communications orales, dont les 4 Prix SNE-Servier, ainsi que deux sessions de communications affichées. À l'occasion de l'ICN2010, 5 symposia satellites ont été organisés : « The 6th International melanocortin meeting » par Roger Adan et Roger Cone, Utrecht, du 8 au 11 juillet 2010 ; « Plasticity of neuroendocrine systems » par Isabelle Franceschini et Yves Tillet,

Tours, les 9 et 10 juillet 2010 ; « Progress in cellular imaging for neuroscience research » par David Vaudry, Ludovic Galas et Darek Gorecki, Mont-Saint-Aignan, les 9 et 10 juillet 2010 ; « Neuroendocrine effects of endocrine disrupters » par Olivier Kah et Vance Trudeau, Rouen, le 10 juillet 2010 ; et « Neuroendocrine programming of obesity » par Sébastien Bouret et Richard Simerly, Rouen, les 15 et 16 juillet 2010. Les actes du congrès (environ 70 articles de revue) seront publiés dans les *Annals of the New York Academy of Sciences*, *Hormones and Behavior*, *Journal of Neuroendocrinology* et *Stress*. Pour le programme social, les congressistes ont pu participer au cocktail d'inauguration, au buffet vins et fromages pendant l'une des sessions de posters, à un concert en la Cathédrale de Rouen, à une excursion sur la Côte d'Albâtre ou sur la Route des Abbayes, à un banquet à l'Abbatiale Saint-Ouen, à une visite de l'exposition « Une Ville pour l'Impressionnisme : Monet, Pissarro et Gauguin à Rouen » au Musée des Beaux Arts, à une visite guidée de Rouen, à un spectacle son et lumières « Les nuits impressionnistes » au Musée des Beaux Arts et à une visite des Jardins de Monet à Giverny. Voir les photos souvenirs sur le site http://icn2010.univ-rouen.fr/icn_souvenir.php.



John Morris

La lecture Jacques Benoît 2010

The proprotein convertases: 20 years of fundamental research leading to clinical applications

Nabil G. Seidah*

*Laboratory of Biochemical Neuroendocrinology, Clinical Research Institute of Montreal

110 Pine Ave. West, Montreal, QC H2W 1R7, Canada seidahn@ircm.qc.ca

Abstract

Limited proteolysis of secretory proteins is performed by one or more of the 9-membered proprotein convertase (PC) family known as: PC1/3, PC2, Furin, PC4, PC5/6, PACE4, PC7, SKI-1/S1P and PCSK9. The first 7 proteinases cleave proproteins at single or pairs of basic residues in the Golgi, secretory granules, cell surface or endosomes. These include neuronal and endocrine hormones and their release/inhibiting factors, growth factors and their receptors, adhesion molecules, etc. The regulated neural and endocrine PC1/3 and PC2 generate multiple endocrine peptide hormones and neuropeptides implicated in a variety of biological functions including the family of hypothalamic releasing/inhibiting factors. The ubiquitously expressed Furin is the principal PC that processes constitutively secreted proteins in most tissues and cells. PC4 controls reproduction via the regulation of testicular and ovarian physiology. PC5/6 and PACE4 bind heparin sulfate proteoglycans, are active at the cell surface and extracellular matrix and play critical roles during development by regulating body axis and polarity determinants. PC7 exerts unique functions in the brain and behavior. The members SKI-1/S1P and PCSK9 do not require a basic residue at the cleavage site and play major roles in the regulation of cholesterol/lipid homeostasis. In vivo studies in mice and human demonstrated that PCs play major roles in health and disease states, including cancer/metastasis, viral infections, neurodegeneration and dyslipidemia/atherosclerosis. PCSK9 regulates plasma LDL-cholesterol by enhancing the degradation of liver LDLR. Clinical trials are already underway to test the effects of inhibiting PCSK9 function on human dyslipidemias.

Introduction

The recent sequencing of many genomes led to the amazing realization that the predicted number of encoded proteins was not correlated with the size and/or developmental organization of advanced and more complex species. A major revision of the current catalogs, estimates the number of human protein-coding genes to $\approx 20,500$. In comparison, the genomes of the fruit fly *Drosophila melanogaster* and that of a house mouse predict $\approx 13,600$ and $\approx 24,200$ protein-coding genes. It is clear that aside from the exact number of proteins coded by a given genome, a number that can vary somewhat between individuals and cell types, other mechanisms must exist to provide diversity between species and increase the effective number of protein/peptide products of a given genome. It is also likely that such mechanisms and their ramifications are continuously evolving,



thus providing further diversification and specialization pathways. Among the many pathways used to enhance the diversity and generation of combinatorial products from a given protein, post-translational modifications (PTMs) of the primary protein product represent a major mechanism. These modifications invariably influence some structural aspect and/or functional role of the affected protein or peptide. Most PTMs are introduced into target proteins or peptides via specific enzymatic steps and/or pathways. Several hundreds of these PTMs are now known. Among many others, some of the more common ones that covalently and/or reversibly/irreversibly add a structural element to the protein include Asn- and Ser/Thrglycosylation, Ser/Thr/Tyr-phosphorylation, Tyrsulfation, protein lipidation, cholesterol attachment, Cys-palmitoylation, Ser/Thr-octanoylation, N-terminal acetylation, N-terminal pyroglutamate formation, and C-terminal amidation. Another most common irreversible mechanism involves the limited proteolysis of proteins at specific sites to generate multiple products. This implicates one or more proteases cleaving at specific sites to release protein or peptide products that can be further covalently modified to shape the usually final bioactive entities. Analysis of the human and mouse genomes revealed the presence of ~ 600 distinct proteases belonging to one of the 5 major classes of proteolytic enzymes¹. Among these, the serine proteases are the most abundant proteases and can be divided into two major families: those related to the trypsin/chymotrypsin fold and those closer to the bacterial subtilisin-clan.

For secretory proteins (the main subject of this review), such processing events occur in distinct subcellular locations such as the trans Golgi network (TGN), cell surface, endosomes, or immature secretory granules. The "hormonal theory" was based on the discovery that specific polypeptide hormones, including γ -LPH/ γ -MSH and Insulin derive from larger inactive precursor proteins (POMC and proInsulin) by cleavage at specific paired basic residues^{2,3}. The later discovery that many polypeptide hormones also derive from larger inactive ~ 3500 mammalian secretory proteins are subjected to limited

proteolysis by one or more members of the proprotein convertase (PC) family of serine proteinases of the subtilisin-kexin type identified and characterized during the years 1989-2003: PC1/3, PC2, Furin, PC4, PC5/6, PACE4, PC7, SKI-1/S1P and PCSK9, and their genes known respectfully as PCSK1 to PCSK9 (Figure 1).

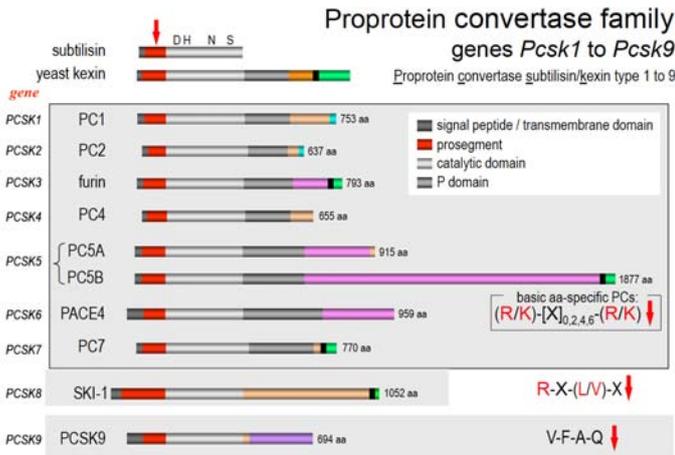


Figure 1. Schematic primary structures of the 9 PCs. The basic-aa-specific PCs together with bacterial subtilisin, yeast kexin, SKI-1/S1P and PCSK9 are individually boxed to emphasize their distinct subclasses. Their genes PCSK1 to PCSK9 are emphasized. PC5/6 exists as 2 alternatively spliced isoforms, soluble PC5/6A and membrane-bound PC5/6B. The various domains and the catalytic triad residues Asp, His, and Ser and the oxyanion hole Asn are indicated. The three different motifs generally recognized by the 7 basic-aa specific convertases, SKI-1/S1P and PCSK9 are also shown, with the downward arrow indicating the cleavage site. Here X = variable amino acid.

Extensive biochemical and in vivo analyses expanded our understanding of some of the physiological functions of these PCs, and their role in embryonic development and in the adult. The first seven enzymes PC1/3, PC2, Furin, PC4, PC5/6, PACE4, and PC7 cleave at pairs or single of basic amino acids (aa) within the motif (R/K)-(X)_n-R↓ (where n = 0,2,4 or 6 aa), and the last two

Tissue distribution of the PCs

PC	Tissue Distribution
PC1	endocrine and neural tissues
PC2	endocrine and neural tissues
Furin	ubiquitous
PC4	germ cells
PC5	widespread: adrenal cortex, small intestine, lung and brain, major organs
PACE4	widespread: bones; mostly absent from brain except cerebellum
PC7	ubiquitous
SKI-1	ubiquitous
PCSK9	liver, intestine, kidneys

Figure 2. Tissue distribution of the PCs. The expression profiles of the various PCs in different tissues are shown.

known as SKI-1/S1P (cleavage motif R-X-aliphatic aa-X↓) and PCSK9 do not require a basic residue at the site of cleavage and PCSK9 has only one substrate, itself, and its activity does not implicate its catalytic function⁴. The tissue distribution (Figure 2) and subcellular localization (Figure 3) of these enzymes revealed that PC1/3 and PC2 are mostly localized within immature and dense core secretory granules of neural and endocrine cells, and as such are poised to process most polypeptide prohormones within the regulated secretory pathway.

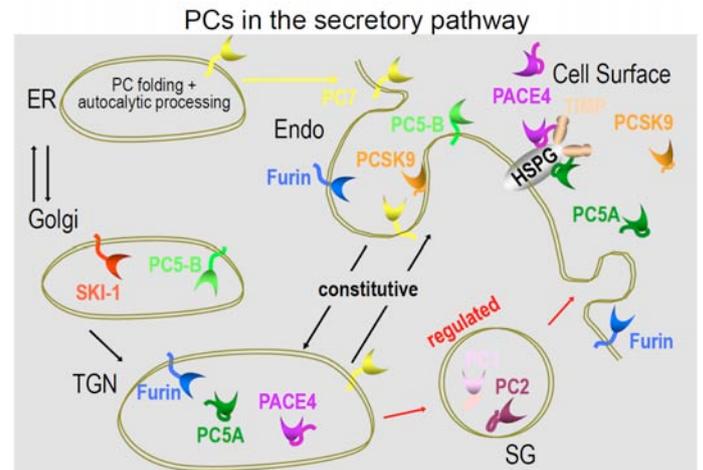


Figure 3. Schematic representation of trafficking of PCs within the secretory pathway. The convertase PC7 is the only one that can reach the cell surface by the conventional and unconventional pathway directly from the endoplasmic reticulum⁶⁸. the constitutive (all others) and regulated (PC1/3, PC2) secretion of the other PCs are also emphasized.

In contrast, Furin and PC7 are ubiquitously expressed and are implicated in major constitutive processing events of multiple precursors including growth factors and their receptors, proteases, adhesion molecules and even surface glycoproteins of infectious viruses and parasites (Figure 4). The germ-cell specific PC4 is mostly involved in the processing of proproteins regulating gonadal functions, sperm motility and species-specific reproduction.

Basic aa-specific PC substrates are very diverse

Growth factors	TGFβ, Gdf8, Gdf11, BMP4, IGF-1/2, PDGF-A/B, VEGF-C/D, HB-EGF
Neurotrophins	NGF, BDNF, NT3, NT4/5
Hormones	insulin, PTH, endothelin, somatostatin, NPY, LHRH, MCH, POMC, enkephalins, apelin, substance P
Blood coagulation factors	factor VII, von Willebrand factor, factor IX, factor X
Integrins α-chains	α3, α4, α5, α6, α8 and αv
Neural molecules	L1, semaphorins, CLAC, BRI3, SorLA, BACE1, N-CAM, N-cadherin
Receptors	insulin-R, IGF1-R, R-PTPμ, Notch, LRP1
Metalloendopeptidases	ADAMs, MMPs, MT-MMPs
Viral envelope glycoproteins	HIV-gp160, influenza haemagglutinin-HA, CMV glycoprotein B
Surface proteins	endothelial lipase, glypican-3, anthrax and diphtheria toxins



Figure 4. Diversity of the substrates of the basic aa-specific PCs. The recognition motifs by the basic aa-specific PCs are emphasized.

The widely expressed PC5/6 and PACE4 play major roles at

the cell surface and in the cleavage of extracellular matrix proteins, including the activation of specific TGF β -like precursors implicated in homeostatic balance and body axis development⁴ and inactivation of specific lipoprotein lipases regulating the levels of free fatty acids and triglycerides⁵. The ubiquitously expressed SKI-1/S1P is mostly involved in the initial steps of activation of membrane-bound transcription factors such as those that regulate lipid/cholesterol synthesis, cellular stress response, extracellular matrix organization and bone development^{5,6}. Finally, PCSK9 is a major regulator of the plasma levels of circulating low density lipoprotein (LDL) via enhancing the degradation of the LDL receptor (LDLR) by resident endosomal/lysosomal proteases⁷. The genetic, molecular, and cellular characterization of the PCs opened wide the field of investigation towards the definition of their specific substrates and their implication in health and disease states⁸⁻¹⁰. In this review we will present a summary of the biology and diverse functions of the PCs, concentrating on some of their neuroendocrinological functions, with special emphasis on what we have learned so far during the last 20 years since the first members were identified. The realization that some pathological states implicate the overexpression or genetic variants of some of these PCs led to the first clinical trials in 2010 to test the relevance of the last member PCSK9 in human cardiovascular diseases associated with hypercholesterolemia, atherosclerosis, and the metabolic syndrome.

The neural and endocrine convertases PC1/3 and PC2

PC1/3 and PC2 are the principal activators of prohormones and proneuropeptides within the regulated secretory pathway of neural and endocrine cells. PC1/3 and PC2 process many precursors into their functional hormones: pro-opiomelanocortin (POMC; precursor of ACTH and β -endorphin), proInsulin (**Figure 5**), proMelanin Concentrating Hormone (MCH), Secretogranin II, proEnkephalin, proDynorphin, proSomatostatin, Chromogranins A and B, proPACAP, proEnkephalin and the neurotrophic factor proBDNF. The functional activation of the convertases PC2 is regulated by a ~30 kDa neuroendocrine PC2-binding protein 7B2 that is co-regulated with it^{11,12}. Both proteases are calcium dependent enzymes that function within the confines of immature and dense core secretory granules¹³, where they exert their maximal activity. The NMR structure of proInsulin was finally solved and showed that the flexible connecting C-peptide (**Figure 5**) contributes the presentation and selection of the cleavage sites by PC1/3 and PC2¹⁴.

The physiological importance of PC1/3 and PC2 was deduced from studies of the phenotypes of their gene knockout in mice^{15,16} and the discovery of some human patients with defects in PC1/3¹⁷⁻¹⁹. In all cases mice were viable, thus suggesting that individually the genes of these convertases are not essential for life and that these enzymes show some degree of redundancy. However, mice lacking both PC1/3 and PC2 are not viable and die during embryogenesis (Steiner DF, *personal communication*).

Nevertheless, even though PC2 null mice appear normal at birth, they exhibit retarded growth. Analysis of these mice reveals chronic fasting, hypoglycemia and a deficiency in circulating glucagon^{16,20}. PC2 is known to process various neuroendocrine precursors, and many of these were not fully processed in PC2-null mice²⁰⁻²³, including proSomatostatin, neuronal proCCK, Neurotensin, Neuromedin N,

proDynorphin, proOrphanin FQ/Nociceptin and POMC-derived peptides.

Processing of POMC & proInsulin

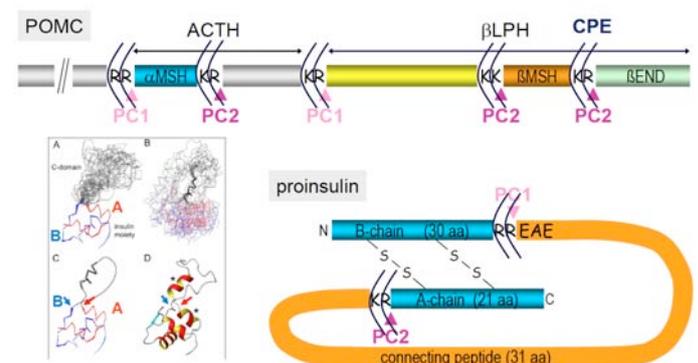


Figure 5. Processing of POMC and proInsulin. Schematic representation of the sitespecific processing of POMC and proInsulin by PC1/3 and PC2 followed by the trimming action of carboxypeptidase E (CPE) to release the final bioactive products are emphasized. The NMR structure of Yang Y et al.¹⁴ is emphasized.

Contrary to PC2, PC1/3 gene disruption results in severe developmental abnormalities and a much reduced number of pups born. The PC1/3-null mice exhibit growth retardation and dwarfism¹⁵, likely related to the requirement of PC1/3 to process the C-terminal end of the growth hormone releasing hormone (GHRH) precursor at 4 **RARLSR73**↓**QE**^{24,25}. The adult mutant mice are ~60% of the normal size and phenotypically resemble mice that have mutant growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. Interestingly, insulin growth factor 1 (IGF-1) and GHRH levels were significantly reduced along with pituitary GH mRNA levels, suggesting that this reduction contributes to the growth retardation observed in these mice. Similarly, analysis of several protein precursors known to be processed by PC1/3 revealed that these mice, like PC2 mutant mice, exhibit multiple defects in multiple hormone precursor processing events^{26,27}. These include the hypothalamic GHRH, pituitary POMC, proInsulin and intestinal proGlucagon. In contrast to PC2-null mice, PC1/3-null mice process normally pituitary POMC to adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and have normal levels of blood corticosterone. The compensatory enzyme responsible for the production of ACTH in absence of PC1/3²⁸ is not known, but is likely to be PACE4²⁹. Like PC2-null mice, they also developed hyperproinsulinemia.

We reported that PC2 was a candidate enzyme implicated in the activation of the gonadotrophin releasing factor precursor proGnRH via cleavage at the **RPGGKR73**↓**DAE**, which is then followed by the C-terminal amidation and N-terminal pyroglutamate formation of the GnRH peptide resulting in the active decapeptide pEHWSYGLRPG-amide³⁰. Since then, it became apparent that the synthesis and release of GnRH itself is under the control of multiple factors regulating the sex steroid effects on brain control of GnRH synthesis and release. These include a positive regulation of secretion by the C-terminally amidated Kisspeptin-54³¹, and a negative regulation by gonadotrophin inhibiting hormone (GnIH, also known as RFRP-3)^{32,33}, both of which belonging the RFamide family of neural and endocrine

peptides³³. The enzymes implicated in the complex processing of proKisspeptin and proGnIH have not yet been identified, but the implication of PC1/3 and PC2 is quite probable, at least for the production of the C-terminally amidated 54 residues Kisspeptin-54 and the 37 amino acid GnIH. While the former implicates processing at pairs of basic residues, the latter only requires cleavage at single Arg residues at P1, with a P4 Lys or Arg. Based on the reduced number of pups born from PC1 KO mice¹⁵, and proteomics studies recently reported in the brain of knockout mice^{23,27}, it is likely that PC1/3 is implicated in the processing of mammalian proGnIH into GnIH, while both PC1/3 and PC2 may process proKisspeptin. This has yet to be demonstrated experimentally in mammals.

Since PC2 is the major convertase that cleaves POMC and proEnkephalin to generate the morphinomimetic peptides β -Endorphin²⁸ and Met-and Leu-Enkephalins³⁴, respectively, it was important to investigate the role of PC2 in pain perception. Unexpectedly, after a short forced swim in warm water, PC2-null mice were significantly less (rather than more) responsive to the stimuli than wild-type mice, an indication of increased opioid-mediated stress-induced analgesia³⁵. The enhanced analgesia in PC2null mice may be caused by an accumulation of opioid precursor processing intermediates with potent analgesic effects, or by loss of anti-opioid peptides. Thus, the presence of abnormal cocktails of pain neuropeptides in the brain of PC2 KO mice are likely to disturb pain perception mechanisms in ways that remain to be fully elucidated.

PC1/3 deficiency in a female patient compound heterozygote for both splicing and non-synonymous mutations resulted in very low expression of the protein. This subject exhibited neonatal massive obesity, abnormal glucose homeostasis, moderate adrenal insufficiency and infertility of hypothalamic origin. These were caused by high circulating levels of misprocessed proInsulin, low circulating levels of active ACTH due to abnormal POMC cleavage and dysfunctional hypothalamic-pituitary-gonadal axis¹⁷. Another PC1/3 deficiency female subject presented severe diarrhea, which started on the third postnatal day. Clinical investigations revealed a defect in the absorption of monosaccharides and fat, revealing the role of PC1/3 in the small-intestinal absorptive function¹⁸. More recently, hyperphagia and early-onset obesity was reported in a 6-year old boy offspring of a consanguineous union of parents of North African origin, who presented a novel homozygous complete loss of function missense mutation S307L in PC1/3¹⁹. Although the phenotypes of the PC1/3-null mice differ from those observed in these patients (PC1/3-null mice are not obese), the findings confirmed the importance of PC1/3 as a key neuroendocrine convertase in mammals.

Interestingly, obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency was recently identified in PC1/3 mutant mice exhibiting a homozygote mutation N222D/N222D that results in ~60% decrease in PC1/3 activity, suggesting that it is the dose of PC1/3 and possibly reduced hypothalamic α MSH that may define the obesity phenotype³⁶. Genome wide screens of genes of human chromosome 5q implicated in the development of monogenic obesity, and often associated type-2 diabetes, singled out the PC1/3 gene (PCSK1)^{37,38}. Amazingly, these authors discovered a nonsynonymous variant rs6232, encoding N221D that was associated with the development of obesity in humans³⁷. In human and mouse PC1/3, Asn221 is just adjacent to Asn222 of which mutation to Asp222 was, as noted above, also reported to decrease the activity of mouse PC1/3 and to be associated with obesity³⁶. In another study, the SNP

variant rs6235 resulting in a T690S mutation was also associated with reduced postprandial fat oxidation in obese patients³⁸. This established a possible functional role of PC1/3 in the development of a form of monogenic obesity both in human and mouse. The mechanism(s) behind these observations and the cognate substrates that are affected are still not adequately defined.

One possible PC1/3 substrate related to the development of obesity is the gut proGhrelin³⁹, which is post-translationally processed in the stomach into at least two secretable hormones the Ghrelin and Obestatin. These two circulating peptides seem to exhibit opposite functions on food intake. Thus, while Ser3-octanoylated Ghrelin is an orexigenic appetite-inducing hormone, the C-terminally amidated Obestatin suppresses food intake due to its anorexigenic activity⁴⁰. From knockout studies in mice, it was proposed that in the stomach, proGhrelin processing into Ghrelin requires PC1/3 but not PC2, and that Ser3-octanoylation of Ghrelin by the acyltransferase GOAT⁴¹ requires prior cleavage by PC1/3 at the single Arg₅₁ within the conserved sequence KLQPR₅₁↓⁴². However, the processing enzymes that result in the production of Obestatin at the unusual, conserved, single Arg⁷⁵ and Lys¹⁰⁰ residues are not known.

Furthermore, although suggestive and important for binding of Obestatin to its receptor GPR3940 in vitro, it is not absolutely proven that naturally occurring human circulating Obestatin ends with a C-terminal Leu₉₈-amide. If the processing enzyme (s) of Obestatin are different from PC1/3, as was suggested from knockout mice studies⁴², then the secretion of Ghrelin and Obestatin may be controlled by different enzymes and their opposing effects on food intake regulated in a differential fashion. The therapeutic potential of Ghrelin and/or Obestatin agonists or antagonists for the treatment of gastrointestinal (GI) motility disorders and the regulation of the hypothalamic control of feeding may thus represent a novel approach to regulate food intake, and possibly type2 diabetes, with potential clinical implications.

Implication of PC4 in reproductive biology

PC4 is expressed exclusively in male testicular germline pachytene spermatocytes and round spermatids, suggesting that it may play a specific physiological function in reproduction. In agreement, PC4 was detected in the acrosomal granules of round spermatids, in the acrosomal ridges of elongated spermatids, and on the sperm plasma membrane overlying the acrosome⁴³. In female mice, PC4 was expressed in macrophage-like cells of the ovary and that its levels are downregulated in activated macrophages, such as in inflammation⁴⁴. Later on, PC4 was also shown to be expressed in human placenta⁴⁵.

The in vivo fertility of homozygous mutant males that lack PC446 was severely impaired, without any evident spermatogenic abnormality. Sperm physiologic anomalies likely contribute to the severe subfertility of PC4-deficient male mice⁴³. These results suggested that PC4 in the male may be important for achieving fertilization and for supporting early embryonic development in mice.

So far, one of the identified specific substrates of PC4 in the testis is pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and PC4 is its sole processing enzyme in the testis and ovary of mice⁴⁷. In vitro studies with purified enzyme concluded that the most probable sequence motif for recognition by PC4 is **KXKXXR**↓ or **KXXR**↓, where X is

any amino acid other than cysteine and that it prefers proline at P3, P5 and/or P2' positions. It was also revealed that PC4 is a good candidate processing enzyme for the growth factors IGF-1 and -2, and several ADAM proteins such as ADAM-1, -2, -3 and -5⁴⁸. Recent work unraveled an unusual property of PC4 in the processing of IGF-II, which has been shown to be an important regulator of fetoplacental growth. Thus, PC4 cleaves pro-IGF-II to generate the intermediate processed form, IGF-II (1-102) and, subsequently, mature IGF-II (1-67), thereby regulating fetoplacental growth⁴⁵. Specific inhibitors of PC4, such as those recently reported in flavonoids⁴⁹, may one day serve as male contraceptives.

The ubiquitous membrane-bound convertases Furin, PC7 and SKI-1/S1P

The proper functioning of a cell requires numerous proteins, including growth factors and their receptors, adhesion molecules, properly folded extracellular matrix proteins, lipids and sterols as well as various enzymes such as metallo- and serine-proteases. Such housekeeping processes are controlled at many levels, including posttranslational processing of secretory precursor proteins.

Furin, a ubiquitous type-I membrane-bound proteinase, process a wide variety of proproteins at the general recognition motif R-X-(R/K)R↓⁵⁰, in the trans-Golgi network, cell surface or in recycling endosomes⁵¹. In the CNS, Furin is responsible for the processing of a number of growth factors including the neurotrophins proNGF⁵² and neural cell adhesion and cueing proteins such as L1 CAM53 and Semaphorins⁵⁴. For example, Neuropilin is an essential cell surface receptor that functions in both semaphorin-dependent axon guidance and vascular endothelial growth factor (VEGF)dependent angiogenesis. Semaphorin 3F (Sema3F) is proteolytically processed by Furin at its C-terminal RXRR↓ site, thereby potently and competitively inhibiting the binding of VEGF to neuropilin⁵⁵, resulting in an anti-angiogenic effect. By exposing a fusogenic site in the surface glycoproteins of infectious viruses and parasites, Furin plays a critical role in regulating the infectivity of various retroviruses, e.g., HIV^{56,57} and influenza viruses^{58,59}, as well as neurotropic viruses such as the influenza virus serotypes H1N1⁶⁰ and H5N1⁶¹.

Inactivation of the mouse fur gene (Pcsk3) causes embryonic death at about embryonic day 11 (E11), due to hemodynamic insufficiency and cardiac ventral closure defects⁶². Mutant embryos failed to develop large vessels despite the presence of endothelial cell precursors. A conditional KO in liver, resulted in viable Pcsk3flox/flox Tg(Mx1-cre) mice with almost no phenotype⁶³. This demonstrated some redundancy with other PCs, since some typical Furin substrates were cleaved to a lesser extent.

Different from the other PC-null mice, our multiple studies on PC7-null mice embryos revealed no apparent abnormal phenotype under resting conditions⁶⁴. This may be explained by the fact that PC7 expression extensively overlaps with that of Furin. Many reports show that PC7 and Furin process the same substrates, such as PDGF-AA, PDGF-BB⁶⁵, VEGF-C⁶⁶, BMP4⁶⁷ and others. Alternatively, the most conserved convertase PC7 may be involved in the processing of a panel of non-essential substrates, and its absence may result in a subtle phenotype. We have recently found that PC7 is unique among the PCs in its ability to reach the cell surface either directly from the endoplasmic reticulum or through the conventional secretory pathway⁶⁸. Furthermore, PC7 is the only convertase

to process pro-epidermal growth factor (proEGF) into an intermediate 115 kDa product with enhanced EGF-like activity⁶⁹. Furthermore, our preliminary data demonstrated that PC7 KO mice exhibit an anxiolytic phenotype, likely related to an amygdala and/or hippocampal dysfunction (Seidah NG et al., unpublished observations). Double KOs of Furin and PC7 may also help resolve the issue of the possible critical functions of PC7 during embryogenesis in a Furin-null background.

SKI-1/S1P_{5,70} is a key enzyme in the regulation of lipid metabolism and cholesterol homeostasis that cleaves the transcription factors sterol regulatory element binding proteins (SREBP-1 and SREBP-2). A two-step proteolytic process starting with SKI1/S1P at the consensus sequence **R-X-V-L**↓⁷¹ and then site 2 protease (S2P) releases the cytosolic N-terminal segments of SREBPs from cell membranes, allowing their translocation to the nucleus (nSREBP), where they activate transcription of more than 35 mRNAs coding for proteins/enzymes required for the biosynthesis and uptake of cholesterol and fatty acids, as well as the LDL receptor (LDLR)⁷²⁻⁷⁴.

Other type-II membrane-bound substrates include ATF6, at least 6 CREB-like basic leucine zipper transcription factors^{5,6,71}. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a soluble substrate and the study of its processing led to the initial cloning of SKI-1/S1P₇₀. We also showed that the soluble pro-Somatostatin is cleaved by SKI-1/S1P to release the N-terminal peptide Antrin⁷⁵. SKI-1/S1P is also essential for the activation of the surface glycoproteins of a number hemorrhagic fever viruses resulting in fusion competent viruses^{76,77}.

The essential roles played by SKI-1/S1P are evident from the fact that deletion of its gene results in embryonic death at the earliest stages of cell division, i.e., from one to two-cell stage, and hence preventing blastocyst formation⁷³. The importance of this enzyme in the CNS is yet to be unraveled using tissue-specific knockout mice. When this was done in liver, the levels of circulating total cholesterol and triglycerides were decreased by ~50%, clearly emphasizing its critical control of cholesterol and fatty acid synthesis and uptake⁷³. Cholesterol metabolism has been implicated in the pathogenesis of several neurodegenerative diseases, including the abnormal accumulation of β-amyloid, one of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD). Accordingly, we have very recently delineated the importance of 24(S)hydroxycholesterol, the major form of cholesterol in brain, in the development of AD, and the use of cholesterol-ester transferase ACAT-1 inhibitors as a viable therapeutic approach for treating certain forms of AD⁷⁸.

The widely expressed convertases PC5/6 and PACE4

The convertases PC5/6 and PACE4 form a class of their own based on their primary structures and their ability to bind the cell surface via their C-terminal Cys-rich domains which bind tissue inhibitors of metalloproteases (TIMPs) and heparin sulfate proteoglycans (HSPGs), and in many cases inactivate HSPG-bound proteins such as endothelial and lipoprotein lipases, and possibly adhesion molecules⁴. Since in cellular experiments and in vitro many of the substrates processed by either enzyme can also be cleaved by Furin and/or PC7, the identities of possibly unique, specific physiological substrates of PC5/6 and PACE4 need to be unraveled. In the CNS, it was shown that PC5/6 can process the neural adhesion molecule L1 assisting in neuronal repair and migration⁵³.

Ontogeny and tissue distribution analysis of these convertases showed that PC5/6 expression is detected early during embryonic development, appearing first in extra-embryonic tissues. By E9, it is also specifically expressed in cells of the maternalembrionic junction, where no other convertase is expressed⁷⁹. Present data strongly suggest unique tissue-specific functions of PC5/6 and PACE4⁸⁰. Thus, PC5/6 mRNA was detected only in neuronal cells, whereas PACE4 mRNA was expressed in both neuronal and glial cells. In areas that are rich in neuropeptides such as cortex, hippocampus, and hypothalamus, mRNA levels of PC5/6 were high but PACE4 were low or undetectable. In regions, such as the amygdaloid body and thalamus, distinct but complementary distributions of PC5/6 and PACE4 mRNAs were observed. The medial habenular and cerebellar Purkinje cells expressed very high levels of PACE4 mRNA.

The knockout (KO) of PACE4 and PC5/6 genes in mice resulted in different phenotypes. Thus, while the PACE4 KO results in a 75% viable phenotype with bone morphogenesis defects and cyclopia⁸¹, that of PC5/6 causes death at birth with multiple CNS defects, bone morphogenic malformations and heart ventricular-septal defects^{82,83}. So far, in PACE4 KO mice the identity of the substrate(s), which if left unprocessed would result in the observed complex craniofacial malformations, including cyclopia⁸¹, is/are yet to be defined. In contrast, we identified one of the major substrates of PC5/6 as the developmentally regulated growth differentiating factor 11 (GDF11), a secreted member of the TGF- β superfamily that participates in the establishment of the anterior–posterior axis by controlling the spatiotemporal expression of Hox genes. Amazingly, the distinguishing feature of this substrate is the presence of an Asn residue just after the GDF11 cleavage site within the unusual motif **RSRR296↓NL**⁸². Furthermore, we identified nonsynonymous mutations in the B-isoform of PC5/6 (PC5/6B in Figure 1) in patients with VACTERL (vertebral, anorectal, cardiac, tracheoesophageal, renal, limb malformation) and caudal regression syndrome, the phenotypic features of which resemble the mouse mutation. Accordingly, we proposed that PC5/6, at least in part via GDF11, coordinately regulates caudal Hox paralogs, to control anteroposterior patterning, nephrogenesis, skeletal, and anorectal development⁸³.

PC5/6 is a protective gene, since its specific absence in gut leads to increased tumorigenesis in intestinal duodenum⁸⁴, and results in a decreased extracellular inactivation of the HIV-1 accessory protein Vpr⁸⁵. However, this does not exclude that under certain pathological conditions (e.g., metastatic cancer), overexpression of PC5/6 may result in enhanced pathology, e.g., via inactivation of adhesion molecules. A similar type of situation may exist in osteoarthritis, where PACE4 is overexpressed, and its inactivation may relieve the associated pain symptoms. Indeed, proteolytic degradation of the major cartilage macromolecules, aggrecan and type II collagen, a key pathological event in osteoarthritis, is performed by ADAMTS-4,5, matrix metalloproteases that are proteolytically activated by PACE4 processing of their inhibitory pro-domains in cartilage^{86,87}.

Finally genome wide screens identified specific single nucleotide polymorphism in PCSK5 (coding for PC5/6) and PCSK6 (coding for PACE4) genes relating the former to enhanced bone formation possibly through processing of FGF23⁸⁸, and the latter to handedness in individuals with a dyslexia syndrome⁸⁹,

likely due to the ability of PACE4 to process specific TGF β -like precursors.

PCSK9 and its implication in hypercholesterolemia

PCSK9 was first characterized by our group in 2003, is highly expressed in adult liver, gut and kidney⁹⁰. During development PCSK9 mRNA levels are transiently high in telencephalon (E12-E15), in the rostral extension of the olfactory peduncle and in cerebellar neurons. Under resting conditions, the expression of PCSK9 in adult brain is restricted to the olfactory peduncle and cerebellum. Overexpression of PCSK9 in telencephalic progenitor cells enhanced proliferation and neuronal differentiation⁹⁰. PCSK9 expression in liver hepatocytes is now known to be upregulated by SREBP-2 and downregulated by cholesterol. We established the first association between single-point mutations in PCSK9 and autosomal dominant hypercholesterolemia (ADH) in two French families⁹¹. Later, it was shown that non-sense PCSK9 mutations, likely resulting in a loss of function, are associated with hypocholesterolemia in ~2% of black subjects⁹². Accordingly, mutations associated with hypercholesterolemia result in a gain of function of PCSK9 that triggers the degradation of LDLR in acidic compartments, likely endosomes⁹³. By an as yet unknown mechanism, high levels of PCSK9 lead to a faster rate of degradation of cell surface LDLR, resulting in increased circulating LDLcholesterol, as LDL uptake in hepatocytes by LDLR is diminished⁷. In agreement, Pcsk9 null mice exhibit increased LDLR protein, but not mRNA, and a ~2-fold drop in circulating cholesterol^{94,95}, whereas mice overexpressing PCSK9 following recombinant adenoviral infections exhibit high levels of circulating cholesterol⁹⁵. A 32-year-old female aerobic instructor with two compound heterozygote mutations leading to complete loss of PCSK9 expression was recently identified⁹⁶. Although healthy, fertile, normotensive, with normal liver and renal functions, her LDL-cholesterol is remarkably low (14 mg/dL). This and the observation that loss-of-function nonsense mutations could lead to 88% reduction in the risk of development of cardiovascular artery disease (CAD) over a 15year period⁹⁷, indicate that inhibition of PCSK9 may represent a safe and effective strategy for the primary prevention of CAD^{7,98}. However, the paucity of humans lacking PCSK9 suggests that caution is advised upon implementing PCSK9-directed therapies, especially if these result in almost complete loss of its expression^{7,95}. The role of PCSK9 in the brain is less clear, and may only become apparent under stressful or pathogenic conditions.

Even though we described Annxin A2 as an endogenous inhibitor of PCSK9 activity in extra-hepatic tissues⁹⁹, so far, no potent small molecule inhibitor of PCSK9 has been reported. In view of the activity of secreted PCSK9 on LDLR and because it can be easily measured in human plasma¹⁰⁰, a number of pharmaceutical companies developed blocking monoclonal antibodies to inhibit PCSK9's interaction with the LDLR. Indeed, Amgen developed a clinically relevant monoclonal antibody (mAb) that results in a ~80% reduction of LDL-cholesterol that lasted for 2-weeks in monkey¹⁰¹. Since then, other companies indicated that they are also starting phase I clinical trials using a similar mAb approach, including Merck, SA-Regeneron, Novartis, and Pfizer-Rinat. Using another approach aimed at silencing the mRNA of PCSK9 using injectable antisense oligonucleotides¹⁰², RNAi¹⁰³ or Locked Nucleic Acid (LNA)¹⁰⁴ approaches, BMS-ISIS, Alnylam and Santaris pharmaceuticals are also pursuing preclinical/phase I trials.

It remains to be seen which of these varied strategies will bear fruit in clinic and will result in a safe, an economically viable and patient-compliant approach to treat hypercholesterolemia and the associated metabolic syndrome. The selected anti-PCSK9 therapy will either be used alone or, more likely, in combination with already available cholesterol lowering therapies, such as the use of HMG-CoA reductase inhibitors known as statins^{7,105}.

Conclusions and future perspectives

The 9-membered family of the proprotein convertases (PCs) comprises 7 basic amino acid specific subtilisin-like serine proteinases, related to yeast kexin, known as PC1/3, PC2, Furin, PC4, PC5/6, PACE4 and PC7, and two other subtilases that cleave at non basic residues called SKI-1/S1P and PCSK9. Except for the testicular PC4, all the other convertases are expressed in brain and play a critical role in various neuronal functions including the production of diverse neuropeptides as well as neural growth factors and receptors, the regulation of cellular adhesion/migration, cholesterol and fatty acid homeostasis and repair mechanisms and growth/differentiation of progenitor cells.

Some of these convertases process proteins implicated in neuropathologies, such as Alzheimer's disease β -secretase

References

1. PUENTE,X.S., L.M.SANCHEZ, C.M.OVERALL & C.LOPEZ-OTIN. 2003. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach Nat. Rev. Genet. 4: 544-558.
2. CHRETIEN,M., S.BENJANNET, C.LAZURE & N.G.SEIDAH. 1983. Biosynthesis of hormonal and neural peptides Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 95: 19-25.
3. DOCHERTY,K. & D.ESTEINER. 1982. Post-translational proteolysis in polypeptide hormone biosynthesis Annu. Rev. Physiol. 44: 625-638.
4. SEIDAH,N.G., G.MAYER, A.ZAID, E.ROUSSELET, N.NASSOURY, S.POIRIER, R.ESSALMANI & A.PRAT. 2008. The activation and physiological functions of the proprotein convertases Int. J. Biochem. Cell Biol. 40: 1111-1125.
5. SEIDAH,N.G. & A.PRAT. 2007. The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia J. Mol. Med. 85: 685-696.
6. GORSKI,J.P., N.T.HUFFMAN, S.CHITTUR, R.J.MIDURA, C.BLACK, J.OXFORD & N.G.SEIDAH. 2010. Inhibition of proprotein convertase SKI-1 blocks transcription of key extracellular matrix genes regulating osteoblastic mineralization J. Biol. Chem. 286: 1836-1849.
7. SEIDAH,N.G. 2009. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia Expert. Opin. Ther. Targets. 13: 19-28.
8. SCAMUFFA,N., F.CALVO, M.CHRETIEN, N.G.SEIDAH & A.M.KHATIB. 2006. Proprotein convertases: lessons from knockouts FASEB J. 20: 1954-1963.
9. CREEMERS,J.W. & A.M.KHATIB. 2008. Knock-out mouse models of proprotein convertases: unique functions or redundancy? Front Biosci. 13: 4960-4971.
10. SEIDAH,N.G., A.M.KHATIB & A.PRAT. 2006. The proprotein convertases and their implication in sterol and/or lipid metabolism Biol. Chem. 387: 871-877.
11. HSL,K.L., N.G.SEIDAH, G.DE SERRES & M.CHRETIEN. 1982. Isolation and NH2-terminal sequence of a novel porcine anterior pituitary polypeptide. Homology to proinsulin, secretin and Rous sarcoma virus transforming protein TVFV60 FEBS Lett. 147: 261-266.
12. MBIKAY,M., N.G.SEIDAH & M.CHRETIEN. 2001. Neuroendocrine secretory protein 7B2: structure, expression and functions Biochem. J. 357: 329-342.
13. MALIDE,D., N.G.SEIDAH, M.CHRETIEN & M.BENDAYAN. 1995. Electron microscopic immunocytochemical evidence for the involvement of the convertases PC1 and PC2 in the processing of proinsulin in pancreatic beta-cells J. Histochem. Cytochem. 43: 11-19.
14. YANG,Y., Q.X.HUA, J.LIU, E.H.SHIMIZU, M.H.CHOQUETTE, R.B.MACKIN & M.A.WEISS. 2010. Solution structure of proinsulin: connecting domain flexibility and prohormone processing J. Biol. Chem. 285: 7847-7851.
15. ZHU,X., L.ORCI, R.CARROLL, C.NORRBOM, M.RAVAZZOLA & D.ESTEINER. 2002. Severe block in processing of proinsulin to insulin accompanied by elevation of des-64,65 proinsulin intermediates in islets of

(BACE1), neural growth such as NGF, as well as adhesion molecules such as L1 and N-CAM, important for cancer malignancies and neuronal regeneration and repair following injury.

The field has now matured enough that it is now the ripe time to define the physiological functions and secretome pathways affected by each PC, their substrates and partners, and to devise specific therapies aimed at controlling their activities. Regulating the levels of specific PCs may find future applications in the control of some pathology, e.g., hypercholesterolemia, atherosclerosis, obesity, diabetes, reproduction, neurodegenerative diseases, endocrine dysfunctions, cancer/metastasis, and viral infections. The development of specific inhibitors/modulators of convertases may well find clinically relevant applications in the control of some of these pathologies.

Acknowledgements: This work was supported by a CIHR Canada Research Chair on precursor proteolysis # 216684. The multiple discussions and contributions of the various members of the Seidah lab over the years are acknowledged and the secretarial help of Brigitte Mary is highly appreciated.

16. FURUTA,M., A.ZHOU, G.WEBB, R.CARROLL, M.RAVAZZOLA, L.ORCI & D.ESTEINER. 2001. Severe defect in proglucagon processing in islet A-cells of proprotein convertase 2 null mice J. Biol. Chem. 276: 27197-27202.
17. JACKSON,R.S., J.W.CREEMERS, S.OHAGI, M.L.RAFFIN-SANSON, L.SANDERS, C.T.MONTAGUE, J.C.HUTTON & S.O'RAHILLY. 1997. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human proprotein convertase 1 gene Nat. Genet. 16: 303-306.
18. JACKSON,R.S., J.W.CREEMERS, I.S.FAROOQI, M.L.RAFFIN-SANSON, A.VARRO, G.J.DOCKRAY, J.J.HOLST, P.L.BRUBAKER, P.CORVOL, K.S.POLONSKY, D.OSTREGA, K.L.BECKER, X.BERTAGNA, J.C.HUTTON, A.WHITE, M.T.DATTANI, K.HUSSAIN, S.J.MIDDLETON, T.M.NICOLE, P.J.MILLA, K.J.LINDLEY & S.O'RAHILLY. 2003. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency J. Clin. Invest. 112: 1550-1560.
19. FAROOQI,I.S., K.VOLDERS, R.STANHOPE, R.HEUSCHKEL, A.WHITE, E.LANK, J.KEOGH, S.O'RAHILLY & J.W.CREEMERS. 2007. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in proprotein convertase 1/3 J Clin. Endocrinol. Metab 92: 3369-3373.
20. FURUTA,M., H.YANO, A.ZHOU, Y.ROUILLE, J.J.HOLST, R.CARROLL, M.RAVAZZOLA, L.ORCI, H.FURUTA & D.ESTEINER. 1997. Defective prohormone processing and altered pancreatic islet morphology in mice lacking active SPC2 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94: 6646-6651.
21. BERMAN,Y., N.MZHAVIA, A.POLONSKAIA, M.FURUTA, D.ESTEINER, J.E.PINTAR & L.A.DEVI. 2000. Defective prodynorphin processing in mice lacking proprotein convertase PC2 J. Neurochem. 75: 1763-1770.
22. FURUTA,M., R.CARROLL, S.MARTIN, H.H.SWIFT, M.RAVAZZOLA, L.ORCI & D.ESTEINER. 1998. Incomplete processing of proinsulin to insulin accompanied by elevation of Des-31,32 proinsulin intermediates in islets of mice lacking active PC2 J. Biol. Chem. 273: 3431-3437.
23. ZHANG,X., H.PAN, B.PENG, D.ESTEINER, J.E.PINTAR & L.D.FRICKER. 2010. Neuropeptidomic analysis establishes a major role for proprotein convertase-2 in neuropeptide biosynthesis J. Neurochem. 112: 1168-1179.
24. DEYA,A., C.NORRBOM, X.ZHU, J.STEIN, C.ZHANG, K.UEDA & D.ESTEINER. 2004. Furin and proprotein convertase 1/3 are major convertases in the processing of mouse pro-growth hormone-releasing hormone Endocrinology 145: 1961-1971.
25. POSNER,S.F., C.A.VASLET, M.JUROFCIK, A.LEE, N.G.SEIDAH & E.A.NILLNI. 2004. Stepwise posttranslational processing of progrowth hormone-releasing hormone (proGHRH) polypeptide by furin and PC1 Endocrine. 23: 199-213.

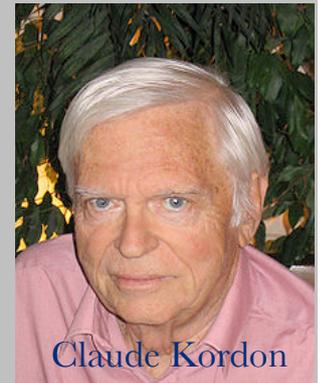
26. ZHU,X., A.ZHOU, A.DEY, C.NORRBOM, R.CARROLL, C.ZHANG, V.LAURENT, L.LINDBERG, R.UGLEHOLDT, J.J.HOLST & D.FEISTEINER. 2002. Disruption of PC1/3 expression in mice causes dwarfism and multiple neuroendocrine peptide processing defects Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99: 10293-10298.
27. WARDMAN,J.H., X.ZHANG, S.GAGNON, L.M.CASTRO, X.ZHU, D.FEISTEINER, R.DAY & L.D.FRICKER. 2010. Analysis of peptides in prohormone convertase 1/3 null mouse brain using quantitative peptidomics J Neurochem.
28. BENJANNET,S., N.RONDEAU, R.DAY, M.CHRETIEN & N.G.SEIDAH. 1991. PC1 and PC2 are proprotein convertases capable of cleaving proopiomelanocortin at distinct pairs of basic residues Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88: 3564-3568.
29. SEIDAH,N.G., R.DAY, M.MARCINKIEWICZ & M.CHRETIEN. 1998. Precursor convertases: an evolutionary ancient, cell-specific, combinatorial mechanism yielding diverse bioactive peptides and proteins Ann. N. Y. Acad. Sci. 839: 9-24.
30. WETSEL,W.C., Z.LIPOSITS, N.G.SEIDAH & S.COLLINS. 1995. Expression of candidate pro-GnRH processing enzymes in rat hypothalamus and an immortalized hypothalamic neuronal cell line Neuroendocrinology 62: 166-177.
31. KOTANI,M., M.DETHEUX, A.VANDEBOGAERDE, D.COMMUNI, J.M.VANDERWINDEN, P.E.LE, S.BREZILLON, R.TYLDESLEY, N.SUAREZHUERTA, F.VANDEPUT, C.BLANPAIN, S.N.SCHIFFMANN, G.VASSART & M.PARMENTIER. 2001. The metastasis suppressor gene KISS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 J. Biol. Chem. 276: 34631-34636.
32. TSUTSUI,K., E.SAIGOH, K.UKENA, H.TERANISHI, Y.FUJISAWA, M.KIKUCHI, S.ISHII & P.J.SHARP. 2000. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release Biochem. Biophys. Res. Commun. 275: 661-667.
33. TSUTSUI,K., G.E.BENTLEY, L.J.KRIEGSFELD, T.OSUGI, J.YSEONG & H.VAUDRY. 2010. Discovery and evolutionary history of gonadotrophin-inhibitory hormone and kisspeptin: new key neuropeptides controlling reproduction J Neuroendocrinol. 22: 716-727.
34. KONOSHITA,T., J.M.GASC, E.VILLARD, N.G.SEIDAH, P.CORVOL & E.PINET. 1994. Co-expression of PC2 and proenkephalin in human tumoral adrenal medullary tissues Biochimie 76: 241-244.
35. CROISSANDEAU,G., F.WAHNON, K.YASHPAL, N.G.SEIDAH, T.J.CODERRE, M.CHRETIEN & M.MBIKAY. 2006. Increased stress-induced analgesia in mice lacking the proneuropeptide convertase PC2 Neurosci. Lett. 406: 71-75.
36. LLOYD,D.J., S.BOCHAN & N.GEKAKIS. 2006. Obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency in Pcl mutant mice Hum. Mol. Genet. 15: 1884-1893.
37. BENZINOUM., J.W.CREEMERS, H.CHOQUET, S.LOBBENS, C.DINA, E.DURAND, A.GUERARDEL, P.BOUTIN, B.JOURET, B.HEUDE, B.BALKAU, J.TICHET, M.MARRE, N.POTOCZNA, F.HORBER, S.C.LE, S.CZERNICHOW, A.SANDBAEK, T.LAURITZEN, K.BORCH-JOHNSEN, G.ANDERSEN, W.KIESS, A.KORNER, P.KOVACS, P.JACOBSON, L.M.CARLSSON, A.J.WALLEY, T.JORGENSEN, T.HANSEN, O.PEDERSEN, D.MEYRE & P.FROGUEL. 2008. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity Nat. Genet. 40: 943-945.
38. CORPELEIJN,E., L.PETERSEN, C.HOLST, W.H.SARIS, A.ASTRUP, D.LANGIN, I.MACDONALD, J.A.MARTINEZ, J.M.OPPERT, J.POLAK, O.PEDERSEN, P.FROGUEL, P.ARNER, T.I.SORENSEN & E.E.BLAAK. 2010. Obesity-related polymorphisms and their associations with the ability to regulate fat oxidation in obese Europeans: the NUGENOB study Obesity. (Silver Spring) 18: 1369-1377.
39. KOJIMA,M., H.HOSODA, Y.DATE, M.NAKAZATO, H.MATSUO & K.KANGAWA. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach Nature 402: 656-660.
40. ZHANG,J.V., P.G.REN, O.AVSIAN-KRETCHMER, C.W.LUO, R.RAUCH, C.KLEIN & A.J.HSUEH. 2005. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake Science 310: 996-999.
41. YANG,J., M.S.BROWN, G.LIANG, N.V.GRISHIN & J.L.GOLDSTEIN. 2008. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetitestimulating peptide hormone Cell 132: 387-396.
42. ZHU,X., Y.CAO, K.VOOGD & D.FEISTEINER. 2006. On the processing of proghrelin to ghrelin J. Biol. Chem. 281: 38867-38870.
43. GYAMERA-ACHEAMPONG,C., J.TANTIBHEDHYANGKUL, W.WEERACHATYANUKUL, H.TADROS, H.XU, J.W.VAN DE LOO, R.M.PELLETTIER, N.TANPHAICHITR & M.MBIKAY. 2006. Sperm from mice genetically deficient for the PCSK4 proteinase exhibit accelerated capacitation, precocious acrosome reaction, reduced binding to egg zona pellucida, and impaired fertilizing ability Biol. Reprod. 74: 666-673.
44. TADROS,H., M.CHRETIEN & M.MBIKAY. 2001. The testicular germ-cell protease PC4 is also expressed in macrophage-like cells of the ovary J Reprod. Immunol. 49: 133-152.
45. QIU,Q., A.BASAK, M.MBIKAY, B.K.TSANG & A.GRUSLIN. 2005. Role of pro-IGF-II processing by proprotein convertase 4 in human placental development Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102: 11047-11052.
46. MBIKAY,M., H.TADROS, N.ISHIDA, C.PLERNER, E.DE LAMIRANDE, A.CHEN, M.EL ALFY, Y.CLERMONT, N.G.SEIDAH, M.CHRETIEN, C.GAGNON & E.M.SIMPSON. 1997. Impaired fertility in mice deficient for the testicular germcell protease PC4 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94: 6842-6846.
47. LI,M., M.MBIKAY & A.ARIMURA. 2000. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide precursor is processed solely by prohormone convertase 4 in the gonads Endocrinology 141: 3723-3730.
48. BASAK,S., M.CHRETIEN, M.MBIKAY & A.BASAK. 2004. In vitro elucidation of substrate specificity and bioassay of proprotein convertase 4 using intramolecularly quenched fluorogenic peptides Biochem. J. 380: 505-514.
49. MAJUMDAR,S., B.C.MOHANTA, D.R.CHOWDHURY, R.BANIK, B.DINDA & A.BASAK. 2010. Proprotein Convertase Inhibitory Activities of Flavonoids Isolated from *Oroxylum Indicum* Curr. Med. Chem.
50. SEIDAH,N.G. & M.CHRETIEN. 1999. Proprotein and prohormone convertases: a family of subtilases generating diverse bioactive polypeptides Brain Res. 848: 45-62.
51. THOMAS,G. 2002. Furin at the cutting edge: from protein traffic to embryogenesis and disease Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3: 753-766.
52. BRESNAHAN,P.A., R.LEDUC, L.THOMAS, J.THORNER, H.L.GIBSON, A.J.BRAKE, P.J.BARR & G.THOMAS. 1990. Human fur gene encodes a yeast KEX2-like endoprotease that cleaves pro- beta-NGF in vivo J. Cell Biol. 111: 2851-2859.
53. KALUS,I., B.SCHNEGELSBERG, N.G.SEIDAH, R.KLEENE & M.SCHACHNER. 2003. The proprotein convertase PC5A and a metalloprotease are involved in the proteolytic processing of the neural adhesion molecule L1 J. Biol. Chem. 278: 10381-10388.
54. ADAMS,R.H., M.LOHRUM, A.KLOSTERMANN, H.BETZ & A.W.PUSCHEL. 1997. The chemorepulsive activity of secreted semaphorins is regulated by furin-dependent proteolytic processing EMBO J 16: 6077-6086.
55. PARKER,M.W., L.M.HELLMAN, P.XU, M.G.FRIED & C.W.VANDER KOOI. 2010. Furin processing of semaphorin 3F determines its anti-angiogenic activity by regulating direct binding and competition for neuropilin Biochemistry 49: 40684075.
56. HALLENBERGER,S., V.BOSCH, H.ANGLIKER, E.SHAW, H.D.KLENK & W.GARTEN. 1992. Inhibition of furin-mediated cleavage activation of HIV-1 glycoprotein gp160 Nature 360: 358-361.
57. VOLLENWEIDER,E., S.BENJANNET, E.DECROLY, D.SAVARIA, C.LAZURE, G.THOMAS, M.CHRETIEN & N.G.SEIDAH. 1996. Comparative cellular processing of the human immunodeficiency virus (HIV-1) envelope glycoprotein gp160 by the mammalian subtilisin/kexin-like convertases Biochem. J. 314 (Pt 2): 521-532.
58. STIENEKE-GROBER,A., M.VEY, H.ANGLIKER, E.SHAW, G.THOMAS, C.ROBERTS, H.D.KLENK & W.GARTEN. 1992. Influenza virus hemagglutinin with multibasic cleavage site is activated by furin, a subtilisin-like endoprotease EMBO J. 11: 2407-2414.
59. WALKER,J.A., S.S.MOLLOY, G.THOMAS, T.SAKAGUCHI, T.YOSHIDA, T.M.CHAMBERS & Y.KAWAOKA. 1994. Sequence specificity of furin, a proprotein-processing endoprotease, for the hemagglutinin of a virulent avian influenza virus J. Virol. 68: 1213-1218.
60. SUN,X., L.V.TSE, A.D.FERGUSON & G.R.WHITTAKER. 2010. Modifications to the Hemagglutinin Cleavage Site Control the Virulence of a Neurotropic H1N1 Influenza Virus J Virol. 84: 8683-8690.
61. PASQUATO,A. & N.G.SEIDAH. 2008. The H5N1 Influenza Variant Fujian-Like Hemagglutinin Selected Following Vaccination Exhibits a Compromised Furin Cleavage : Neurological Consequences of Highly Pathogenic Fujian H5N1 Strains J. Mol. Neurosci. 35: 339-343.
62. ROEBROEK,A.J., L.UMANS, I.G.PAULI, E.J.ROBERTSON, F.VAN LEUVEN, W.J.VAN DE VEN & D.B.CONSTAM. 1998. Failure of ventral closure and axial rotation in embryos lacking the proprotein convertase Furin Development 125: 4863-4876.
63. ROEBROEK,A.J., N.A.TAYLOR, E.LOUAGIE, I.PAULI, L.SMEIJERS, A.SNELLINX, A.LAUWERS, W.J.VAN DE VEN, D.HARTMANN & J.W.CREEMERS. 2004. Limited redundancy of the proprotein convertase furin in mouse liver J. Biol. Chem. 279: 53442-53450.
64. VILLENEUVE,P., S.FELICIANAGELI, G.CROISSANDEAU, N.G.SEIDAH, M.MBIKAY, P.KITABGI & A.BEAUDET. 2002. Altered processing of the neurotensin/neuromedin N precursor in PC2 knock down mice: a biochemical and immunohistochemical study J. Neurochem. 82: 783-793.
65. SIEGFRIED,G., A.BASAK, W.PRICHETT-PEJIC, N.SCAMUFFA, L.MA, S.BENJANNET, J.PVEINOT, F.CALVO, N.SEIDAH & A.M.KHATIB. 2005. Regulation of the stepwise proteolytic cleavage and secretion of PDGF-B by the proprotein convertases Oncogene 24: 6925-6935.

66. SIEGFRIED, G., A. BASAK, J. A. CROMLISH, S. BENJANNET, J. MARCINKIEWICZ, M. CHRETIEN, N. G. SEIDAH & A. M. KHATIB. 2003. The secretory proprotein convertases furin, PC5, and PC7 activate VEGF-C to induce tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 111: 1723-1732.
67. NELSEN, S. M. & J. L. CHRISTIAN. 2009. Site-specific cleavage of BMP4 by furin, PC6, and PC7. *J. Biol. Chem.* 284: 27157-27166.
68. ROUSSELET, E., S. BENJANNET, J. HAMELIN, M. CANUEL & N. G. SEIDAH. 2010. The proprotein convertase PC7: unique zymogen activation and trafficking pathways. *J. Biol. Chem.*
69. ROUSSELET, E., S. BENJANNET, E. MARCINKIEWICZ, M. C. ASSELIN, C. LAZURE & N. G. SEIDAH. 2011. The proprotein convertase PC7 enhances the activation of the EGF receptor pathway through processing of the EGF precursor. *J. Biol. Chem.*
70. SEIDAH, N. G., S. J. MOWLA, J. HAMELIN, A. M. MAMARBACHI, S. BENJANNET, B. B. TOURE, A. BASAK, J. S. MUNZER, J. MARCINKIEWICZ, M. ZHONG, J. C. BARALE, C. LAZURE, R. A. MURPHY, M. CHRETIEN & M. MARCINKIEWICZ. 1999. Mammalian subtilisin/kexin isozyme SKI-1: A widely expressed proprotein convertase with a unique cleavage specificity and cellular localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96: 1321-1326.
71. PASQUATO, A., P. PULLIKOTIL, M. C. ASSELIN, M. VACATELLO, L. PAOLILLO, F. GHEZZO, F. BASSO, C. DI BELLO, M. DETTIN & N. G. SEIDAH. 2006. The Proprotein Convertase SKI-1/S1P: in vitro analysis of lassa virus glycoprotein-derived substrates and ex vivo validation of irreversible peptide inhibitors. *J. Biol. Chem.* 281: 23471-23481.
72. ESPENSHADE, P. J., D. CHENG, J. L. GOLDSTEIN & M. S. BROWN. 1999. Autocatalytic processing of site-1 protease removes propeptide and permits cleavage of sterol regulatory element-binding proteins. *J. Biol. Chem.* 274: 22795-22804.
73. YANG, J., J. L. GOLDSTEIN, R. E. HAMMER, Y. A. MOON, M. S. BROWN & J. D. HORTON. 2001. Decreased lipid synthesis in livers of mice with disrupted Site-1 protease gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98: 13607-13612.
74. PULLIKOTIL, P., M. VINCENT, S. T. NICHOL & N. G. SEIDAH. 2004. Development of protein-based inhibitors of the proprotein of convertase SKI-1/S1P: processing of SREBP-2, ATF6, and a viral glycoprotein. *J. Biol. Chem.* 279: 17338-17347.
75. MOUCHANTAFER, H. L., WATT, T. SULEA, N. G. SEIDAH, H. ALTURAIHI, Y. C. PATEL & U. KUMAR. 2004. Prosmatostatin is proteolytically processed at the amino terminal segment by subtilase SKI-1. *Regul. Pept.* 120: 133-140.
76. LENZ, O., J. TER MEULEN, H. D. KLENK, N. G. SEIDAH & W. GARTEN. 2001. The Lassa virus glycoprotein precursor GP-C is proteolytically processed by subtilase SKI-1/S1P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98: 12701-12705.
77. VINCENT, M. J., A. J. SANCHEZ, B. R. ERICKSON, A. BASAK, M. CHRETIEN, N. G. SEIDAH & S. T. NICHOL. 2003. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein proteolytic processing by subtilase SKI-1. *J. Virol.* 77: 8640-8649.
78. BRYLEVA, E. Y., M. A. ROGERS, C. C. CHANG, F. BUEN, B. T. HARRIS, E. ROUSSELET, N. G. SEIDAH, S. ODDO, F. M. LAFERLA, T. A. SPENCER, W. F. HICKEY & T. Y. CHANG. 2010. ACAT1 gene ablation increases 24(S) hydroxycholesterol content in the brain and ameliorates amyloid pathology in mice with AD. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 3081-3086.
79. ESSALMANI, R., J. HAMELIN, J. MARCINKIEWICZ, A. CHAMBERLAND, M. MBIKAY, M. CHRETIEN, N. G. SEIDAH & A. PRAT. 2006. Deletion of the gene encoding proprotein convertase 5/6 causes early embryonic lethality in the mouse. *Molecular and Cellular Biology* 26: 354-361.
80. DONG, W., M. MARCINKIEWICZ, D. VIEAU, M. CHRETIEN, N. G. SEIDAH & R. DAY. 1995. Distinct mRNA expression of the highly homologous convertases PC5 and PACE4 in the rat brain and pituitary. *J. Neurosci.* 15: 1778-1796.
81. CONSTAM, D. B. & E. J. ROBERTSON. 2000. SPC4/PACE4 regulates a TGFbeta signaling network during axis formation. *Genes Dev.* 14: 1146-1155.
82. ESSALMANI, R., A. ZAID, J. MARCINKIEWICZ, A. CHAMBERLAND, A. PASQUATO, N. G. SEIDAH & A. PRAT. 2008. In vivo functions of the proprotein convertase PC5/6 during mouse development: Gdf11 is a likely substrate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105: 5750-5755.
83. SZUMSKA, D., G. PIELES, R. ESSALMANI, M. BILSKI, D. MESNARD, K. KAUR, A. FRANKLYN, K. EL OMARI, J. JEFFERIS, J. BENTHAM, J. M. TAYLOR, J. E. SCHNEIDER, S. J. ARNOLD, P. JOHNSON, Z. TYMOWSKA-LALANNE, D. STAMMERS, K. CLARKE, S. NEUBAUER, A. MORRIS, S. D. BROWN, C. SHAWSMITH, A. CAMA, V. CAPRA, J. RAGOUSHI, D. CONSTAM, N. G. SEIDAH, A. PRAT & S. BHATTACHARYA. 2008. VACTERL/ caudal regression/ Currarino syndrome-like malformations in mice with mutation in the proprotein convertase Pcsk5. *Genes Dev.* 22: 1465-1477.
84. SUN, X., R. ESSALMANI, N. G. SEIDAH & A. PRAT. 2009. The proprotein convertase PC5/6 is protective against intestinal tumorigenesis: in vivo mouse model. *Mol. Cancer* 8: 73.
85. XIAO, Y., G. CHEN, J. RICHARD, N. ROUGEAU, H. LI, N. G. SEIDAH & E. A. COHEN. 2008. Cell-surface processing of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Vpr by proprotein convertases. *Virology* 372: 384397.
86. MALFAIT, A. M., E. C. ARNER, R. H. SONG, J. T. ALSTON, S. MARKOSYAN, N. STATEN, Z. YANG, D. W. GRIGGS & M. D. TORTORELLA. 2008. Proprotein convertase activation of aggrecanases in cartilage in situ. *Arch. Biochem. Biophys.* 478: 43-51.
87. TORTORELLA, M. D., E. C. ARNER, R. HILLS, J. GORMLEY, K. FOK, L. PEGG, G. MUNIE & A. M. MALFAIT. 2005. ADAMTS-4 (aggrecanase-1): N-terminal activation mechanisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 444: 34-44.
88. LIU, S., W. TANG, J. FANG, J. REN, H. LI, Z. XIAO & L. D. QUARLES. 2009. Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone. *Mol. Endocrinol.* 23: 1505-1518.
89. SCERRI, T. S., W. M. BRANDLER, S. PARACCHINI, A. P. MORRIS, S. M. RING, A. J. RICHARDSON, J. B. TALCOTT, J. STEIN & A. P. MONACO. 2011. PCSK6 is associated with handedness in individuals with dyslexia. *Hum. Mol. Genet.* 20: 608-614.
90. SEIDAH, N. G., S. BENJANNET, L. WICKHAM, J. MARCINKIEWICZ, S. B. JASMIN, S. STIFANI, A. BASAK, A. PRAT & M. CHRETIEN. 2003. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100: 928-933.
91. ABIFADEL, M., M. VARRET, J. PRABES, D. ALLARD, K. OUGUERRAM, M. DEVILLERS, C. CRUAUD, S. BENJANNET, L. WICKHAM, D. ERLICH, A. DERRE, L. VILLEGER, M. FARNIER, I. BEUCLEL, E. BRUCKERT, J. CHAMBAZ, B. CHANU, J. M. LECERE, G. LUC, P. MOULIN, J. WEISSENBACH, A. PRAT, M. KREMPE, C. JUNIEN, N. G. SEIDAH & C. BOILEAU. 2003. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 34: 154156.
92. COHEN, J., A. PERTSEMLIDIS, I. K. KOTOWSKI, R. GRAHAM, C. K. GARCIA & H. H. HOBBS. 2005. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat. Genet.* 37: 161-165.
93. NASSOURY, N., D. A. BLASIOLE, O. A. TEBON, S. BENJANNET, J. HAMELIN, V. POUPON, P. S. MCPHERSON, A. D. ATTIE, A. PRAT & N. G. SEIDAH. 2007. The Cellular Trafficking of the Secretory Proprotein Convertase PCSK9 and Its Dependence on the LDLR Traffic. *J. Biol. Chem.* 282: 718-732.
94. RASHID, S., D. E. CURTIS, R. GARUTI, N. N. ANDERSON, Y. BASHMAKOV, Y. K. HO, R. E. HAMMER, Y. A. MOON & J. D. HORTON. 2005. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102: 5374-5379.
95. ZAID, A., A. ROUBTSOVA, R. ESSALMANI, J. MARCINKIEWICZ, A. CHAMBERLAND, J. HAMELIN, M. TREMBLAY, H. JACQUES, W. JIN, J. DAVIGNON, N. G. SEIDAH & A. PRAT. 2008. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 48: 646-654.
96. ZHAO, Z., Y. TUAKLI-WOSORNU, T. A. LAGACE, L. KINCH, N. V. GRISHIN, J. D. HORTON, J. C. COHEN & H. H. HOBBS. 2006. Molecular Characterization of Loss-of-Function Mutations in PCSK9 and Identification of a Compound Heterozygote. *Am. J. Hum. Genet.* 79: 514-523.
97. COHEN, J. C., E. BOERWINKLE, T. H. MOSLEY, JR. & H. H. HOBBS. 2006. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 354: 1264-1272.
98. LAKOSI, S. G., T. A. LAGACE, J. C. COHEN, J. D. HORTON & H. H. HOBBS. 2009. Plasma levels of PCSK9 in a large multiethnic population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 2537-2543.
99. MAYER, G., S. POIRIER & N. G. SEIDAH. 2008. Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels. *J. Biol. Chem.* 283: 31791-31801.
100. DUBUC, G., M. TREMBLAY, G. PARE, H. JACQUES, J. HAMELIN, S. BENJANNET, L. BOULET, J. GENEST, L. BERNIER, N. G. SEIDAH & J. DAVIGNON. 2010. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J. Lipid Res.* 51: 140-149.
101. CHAN, J. C., D. E. PIPER, Q. CAO, D. LIU, C. KING, W. WANG, J. TANG, Q. LIU, J. HIGBEE, Z. XIA, Y. DI, S. SHETTERLY, Z. ARIMURA, H. SALOMONIS, W. G. ROMANOW, S. T. THIBAUT, R. ZHANG, P. CAO, X. P. YANG, T. YU, M. LU, M. W. RETTER, G. KWON, K. HENNE, O. PAN, M. M. TSAI, B. FUCHSLOCHER, E. YANG, L. ZHOU, K. J. LEE, M. DARIS, J. SHENG, Y. WANG, W. D. SHEN, W. C. YEH, M. EMERY, N. P. WALKER, B. SHAN, M. SCHWARZ & S. M. JACKSON. 2009. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106: 9820-9825.
102. GRAHAM, M. J., K. M. LEMONIDIS, C. P. WHIPPLE, A. SUBRAMANIAM, B. P. MONIA, S. T. CROOKE & R. M. CROOKE. 2007. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J. Lipid Res.* 48: 763-767.
103. FRANK-KAMENETSKY, M., A. GREFFHORST, N. N. ANDERSON, T. S. RACIE, B. BRAMLAGE, A. AKINC, D. BUTLER, K. CHARISSE, R. DORKIN, Y. FAN, C. GAMBA-VITALO, P. HADWIGER, M. JAYARAMAN, M. JOHN, K. N. JAYAPRAKASH, M. MAIER, L. NECHEV, K. G. RAJEEV, T. READ, I. ROHL, J. SOUTSCHEK, P. TAN, J. WONG, G. WANG,

Lecture Claude Kordon 2010

Physiopathology of somatolactotroph cells : from transduction mechanisms to gene therapy par Alain Enjalbert*

*Centre de Recherche en Neurobiologie-Neurophysiologie de Marseille
CRN2M-UMR6231-CNRS-Université de la Méditerranée-Université Paul Cézanne
Faculté de Médecine secteur nord, Marseille, France



Claude Kordon

In somatolactotroph cells, GPCRs and RTKs binding their specific ligands, trigger a cascade that converge to MAPKinase activation in subcellular compartement. Different signaling pathways, such as AC/ cAMP/PKA and Pi3K/AKT pathways interact with each other in order to regulate key physiological functions, as hormonal secretion and cell proliferation. To date, abnormalities affecting these signaling pathways have been identified as participating factors of pituitary tumorigenesis. Beside transsphenoidal surgery, the first-line treatment of GH secreting adenomas, somatostatin analogs are currently used to achieve control of hormonal hypersecretion. However, a subset of GH-secreting adenomas remains uncontrolled with these treatments, then requiring new therapeutic approaches. Improvement of our knowledge in pathophysiology of pituitary adenomas, specially in signaling pathways involved in tumoral cell proliferation, may contribute to identify new molecular targets in these canonical pathways. Co-targeting therapy would represent with gene therapy new promising tools in management of these problematic pituitary adenomas.

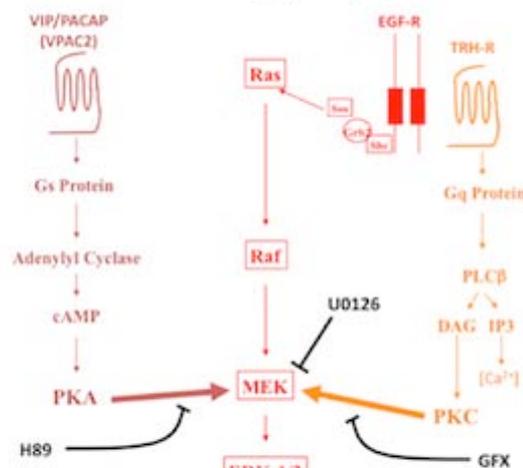


Alterations of the cAMP pathway appear as hallmarks of the large majority of GH secreting adenomas. In fact although cAMP negatively regulates cell proliferation in most of the cells it is strongly implicated in somatotroph cell proliferation depending on GHRH activation (1). Gain of function mutations of the GNAS gene, causing constitutive activation of the cAMP pathway by inhibiting the intrinsic GTPase activity of Gsa, have been identified in 30-40 % of GH-secreting adenomas (2). Gsa may thus be considered as the product of a proto-oncogene that is converted into an oncogene, designated gsp (3). Moreover gsp negative GH secreting adenomas often

exhibit an over-expression of the wild type Gsa protein, associated with alterations of the cAMP pathways (4, 5).

Cross talk of the cAMP pathway with the Erk 1/2 cascade as also been shown to play a major role in the regulation of hormonal secretion in somatolactotroph pituitary cell lines (6, 7, 8).

GPCR and the MAPKinases ERK-1/2 pathway in GH4C1 cells



From Le Pechon-Valle C. (Neuroendocrinology, 2000)

Figure 1. Schematic representation of the central role of the mitogen-activated protein kinase (MAPK), extracellular signal-related kinase (ERK-1/2) pathway in the regulation of pituitary function.

Using conditionnal Gsa expressing cells we have shown that ERK is chronically activated following both gsp oncogene expression and Gsa over expression. In addition activation of ERK 1/2 account for the observed hormonal hypersecretion induced by these two Gsa alterations (9, 10). These alterations might both impact the tumoral phenotype through this sustained ERK 1/2 stimulation beside the compensatory mechanisms of cAMP pathway (11).

Indeed a marked increase in phosphodiesterases activity (particularly variant PDE4D and PDE8) which contribute to cAMP hydrolysis, has been described in gsp tumors (12).

In somatotroph adenomas, quantification of the various somatostatin receptors and the use of new somatostatin analogs allowed to demonstrate the importance of sst2 and sst5 expression pattern in the control of GH secretion (13). Indeed activation of both sst2 and sst5 induced a functional association

suppression in primary human fetal pituitary cultures (14). Pasireotide (SOM230) a novel multireceptor ligand somatostatin analog with a unique receptor binding profile, with affinity for somatostatin receptor subtypes sst1-3 and sst5 was developed during last years, with efficacy and safety demonstrated in patients with acromegaly (15). Recently heterooligomerization of sst5 or sst2 and dopamine subtype 2 receptor (D2DR) have been also described, associated with enhanced efficacy in adenylate cyclase inhibition.

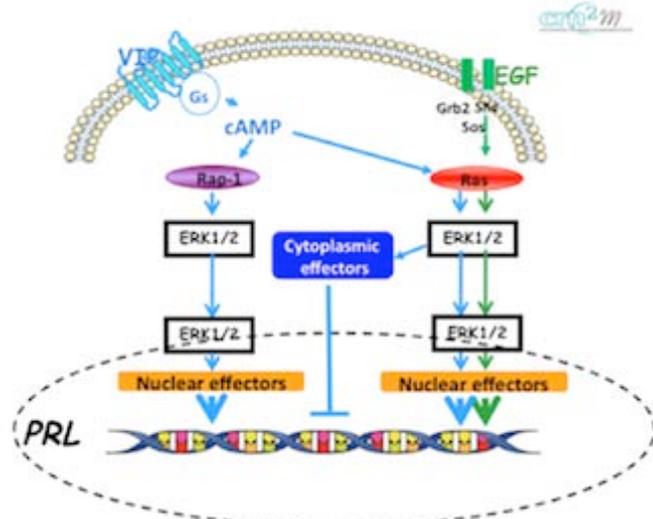


Figure 2. Schematic representation of the differential involvement of cytoplasmic and nuclear pools of extracellular signal-related kinase (ERK 1/2) in the regulation of the prolactin gene expression.

New somatostatin-dopamine chimeric molecules have thus been tested in GH secreting adenomas in vitro. In case of GH-resistant adenomas, we observed a better GH hormonal suppression with chimeric molecules than in presence of octreotide, suggesting a functional sst2-D2DR cooperation enhanced by chimeric dopamine-somatostatin agonist in this effect (16).

Previous studies showed that reintroducing sst2 by gene therapy into human pancreatic cancer cells leads to an inhibition of cell proliferation and tumorigenicity with local production of somatostatin, evoking an autocrine negative feed back loop (17, 18). As sst2 is down regulated in octreotide resistant GH secreting adenomas, we performed experiments in human somatotroph adenomas using adenoviral vector of sst2 gene transfer. sst2 transfer reversed octreotide resistance of GH secreting adenomas. Interestingly sst2 over expression without SRIF analogues, induced cell death of human somatotroph and lactotroph tumoral cells, through a caspase dependant mechanism (19).

These results suggested an intrinsic activity of the sst2 receptor, as recently described in AtT20 mouse pituitary corticotroph cells (20). This could in part explain that loss of sst2 expression itself may play a role in the deregulation of cell growth and hormonal secretion in tumorigenesis processes, suggesty sst2 as a tumor suppressor gene. In addition SST2 gene transfer may open new therapeutic strategies in treatment combined with somatostatin analogs.

In conclusion, signaling pathways involved in pituitary functions are multiple and complex. Among them, the MAPKinase cascade plays a fundamental role, and is able to interact with other signaling pathway to achieve a specific

response. Improvement in the understanding of different pathways implication in a physiological and pathophysiological context would permit the emergence of novel therapies, besides usual somatostatin analogs.

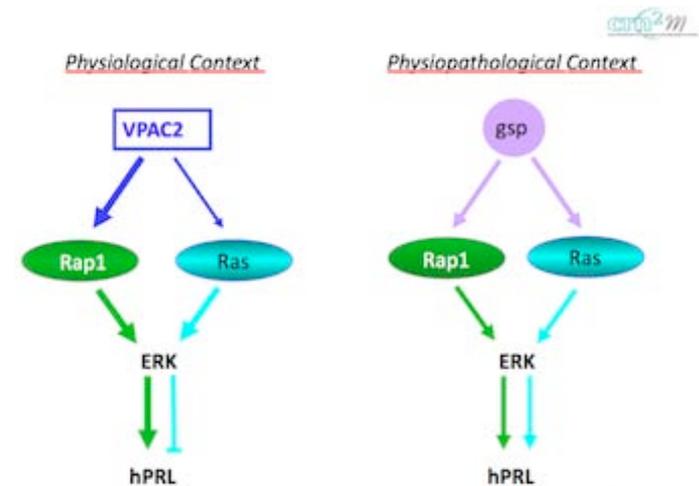


Figure 3: Ras becomes an activator of the hPRL regulation in a physiopathological context

Thus, pharmacological studies in targeting and co-targeting therapies such as mTOR and somatostatin analogs may represent, to date, a promising field of investigations, particularly in cases of invasive pituitary adenomas. A seductive approach may be the combined inhibition of distinct signaling pathway involved in pituitary tumorigenesis, using specific inhibitors or gene therapy, and then preventing the potential drug resistance secondary to feedback loops that could occur in a singular administration.



Madame Andrée Tixier-Vidal, Présidente Honoraire de la SNE, introduit la conférence Claude Kordon (Rouen ICN2010), créée à l'initiative de Catherine-Llorens-Cortes avec l'aide de la Fondation IPSEN".

REFERENCES

1. Billestrup N, Swanson LW, Vale W. Growth hormone-releasing factor stimulates proliferation of somatotrophs in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; **83**: 6854-6857.
2. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of G_s and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumors. *Nature* 1989; **340**: 692-696.
3. Spada A, Vallar L, Faglia G. G protein oncogenes in pituitary tumors. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992; **3**: 355-360.
4. Picard C, Silvy M, Gerard C, Buffat C, Lavaque E, Figarella-Branger D, Dufour H, Gabert J, Beckers A, Brue T, Enjalbert A, Barlier A. G_sα overexpression and loss of G_sα imprinting in human somatotroph adenomas: association with tumor size and response to pharmacologic treatment. *Int. J. Cancer* 2007; **121**: 1245-1252.
5. Pertuit M, Barlier A, Enjalbert A, Gerard C. Signalling pathway alterations in pituitary adenomas : involvement of G_sα, cAMP and Mitogen-Activated Protein Kinases. *Journal of Neuroendocrinology* 2009; **21**: 869-877.
6. Le Pechon-Vallée C, Magalon K, Rasolonjanahary R, Enjalbert A, Gerard C. Vasoactive Intestinal Polypeptide and Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptides stimulate Mitogen-Activated Protein Kinase in the pituitary cell line GH4C1 by a 3', 5'- cyclic Adenosine Monophosphate Pathway. *Neuroendocrinology* 2000; **72**: 46-56.
7. Coleman DT, Chen X, Sassaroli M, Bancroft C. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide regulates prolactin promoter activity via a protein kinase A-mediated pathway that is independent of the transcriptional pathway employed by thyrotropin-releasing hormone.
8. Wang YH, Maurer RA. A role for the mitogen-activated protein kinase in mediating the ability of thyrotropin releasing hormone to stimulate the prolactin promoter. *Mol. Endocrinol.* 1999; **13**: 1094-1104.
9. Romano D, Magalon K, Pertuit M, Rasolonjanahary R, Barlier A, Enjalbert A, Gerard C. Conditionnal overexpression of the wild type G_sα as the gsp oncogene initiates chronic extracellularly regulated kinase 1/2 activation and hormone hypersecretion in pituitary cell lines. *Endocrinology* 2007; **148**(6): 2973-2983.
10. Romano D, Magalon K, Ciampini A, Talet C, Enjalbert A, Gerard C. Differential involvement of the Ras and Rap1 small GTPases in vasoactive intestinal and pituitary adenylate cyclase activating polypeptides control of the prolactin gene. *J. Biol. Chem.* 2003; **278**(51): 51386-94.
11. Barlier A, Pellegrini-Bouiller I, Gunz G, Zamora AJ, Jaquet P, Enjalbert A. Impact of gsp oncogene on the expression of genes coding for G_sα, Pit-1, Gi2α, and somatostatin receptor 2 in human somatotroph adenomas: involvement in octreotide sensitivity. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1999; **84**(8): 2759-2765.
12. Persani L, Borgato S, Lania A, Filopant M, Mantovani G, Conti M, Spada A. relevant c A M P - s p e c i f i c phosphodiesterase isoforms in human pituitary: effect of G_sα mutations. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2001; **86**: 3795-3800.
13. Jaquet P, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Zamora AJ, Grino M, Culler MD, Moreau JP, Enjalbert A, Ouafik LH. Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly : distinct patterns of messenger ribonucleic acid expression and hormone suppression identify different tumoral phenotypes. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2000; **85**: 781-792.
14. Ren SG, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, Melmed S. Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2003; **88**(9): 4239-4245.
15. Van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, Bruns C, Poon KW, Lewis I, Weckbecker G, Krahnke T, Hofland LJ, Lamberts SW. A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2004; **89**(2): 638-645.
16. Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, Kim S, Taylor JE, Culler MD, Enjalbert A, Jaquet P. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth-hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2002; **87**(12): 5545-5552.
17. Delesque N, Buscail L, Estève JP, Saint-Laurent N, Müller C, Weckbecker G, Bruns C, Vaysse N, Susini C. sst2 somatostatin receptor expression reverses tumorigenicity of human pancreatic cancer cells. *Cancer Research* 1997; **57**(5): 956-962.
18. Carrere N, Vernejoul F, Souque A, Asnacios A, Vaysse N, Pradayrol I, Susini C, Buscail L, Cordelier P. Characterization of the bystander effect of somatostatin receptor sst2 after in vivo gene transfer into human pancreatic cancer cells. *Hum. Gen. Ther.* 2005; **16**(10): 1175-93.
19. Acunzo J, Thirion S, Roche C, Saveanu A, Gunz G, Germanetti AL, Couderc B, Cohen R, Figarella-Branger D, Dufour H, Brue T, Enjalbert A, Barlier A. Somatostatin receptor sst2 decreases cell viability and hormonal hypersecretion and reverses octreotide resistance of human pituitary adenomas. *Cancer Research* 2008; **68**: 10163-10170.
20. Ben-Shlomo A, Zhou C, Pichurin O, Chesnokova V, Liu NA, Culler MD, Melmed S. Constitutive somatostatin receptor activity determines tonic pituitary cell response. *Mol. Endocrinol.* 2009; **23**(3): 337-348.

REFERENCES

1. Billestrup N, Swanson LW, Vale W. Growth hormone-releasing factor stimulates proliferation of somatotrophs in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; **83**: 6854-6857.
2. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of G_s and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumors. *Nature* 1989; **340**: 692-696.
3. Spada A, Vallar L, Faglia G. G protein oncogenes in pituitary tumors. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992; **3**: 355-360.
4. Picard C, Silvy M, Gerard C, Buffat C, Lavaque E, Figarella-Branger D, Dufour H, Gabert J, Beckers A, Brue T, Enjalbert A, Barlier A. $G_s\alpha$ overexpression and loss of $G_s\alpha$ imprinting in human somatotroph adenomas: association with tumor size and response to pharmacologic treatment. *Int. J. Cancer* 2007; **121**: 1245-1252.
5. Pertuit M, Barlier A, Enjalbert A, Gerard C. Signalling pathway alterations in pituitary

Les symposia satellites de l'ICN2010

Recent Progress in Cellular Imaging for Neuroscience Research

organisé par

David Vaudry, Darek Gorecki et Ludovic Galas à Mont Saint-Aignan

Organisé, conjointement par des chercheurs de l'Université de Rouen et celle de l'Université de Portsmouth, cet atelier a été organisé les 9 et 10 juillet à Mont-Saint-Aignan (Université de Rouen), juste avant l'ICN2010. Les participants ont pu assister à 11 présentations orales sur des techniques d'imagerie *in vivo* de l'activité cérébrale, d'imagerie haute résolution des synapses, de suivi sur tranches

organotypiques de la migration neuronale ou d'utilisation des pinces optiques pour la recherche en neurosciences. Au cours de ces 2 journées, les participants ont également pu échanger autour de posters présentés par des étudiants et participer à des ateliers sur la migration neuronale ou la microdissection laser.



Les symposia satellites de l'ICN2010

Neuroendocrine Effects of Endocrine Disruptors

organized by

Olivier Kah and Vance Trudeau
July 10 2011, La Halle aux Toiles, Rouen

The rationale behind organising this Symposium was the conviction that it was about time to run a series of Symposia specifically dedicated to the issue of "Neuroendocrine disruption". Historically, the concept of Endocrine Disruptors emerged in the early 90s from field studies pointing out a series of problems related to reproduction in wild populations. However, today, a growing number of teams addresses EDC-related issues with the concepts and methodologies pertaining to

neurosciences/neuroendocrinology, rather than under the angle of classical toxicology or ecotoxicology.

The Symposium brought together around 85 scientists from about 20 different countries for a busy day of science in a friendly atmosphere.



Les symposia satellites de l'ICN2010

Plasticity of Neuroendocrine systems

9-10 juillet 2011 Tours

organisé par

Isabelle Franceschini et Yves Tillet

Le but de cette réunion était de faire le point sur la plasticité neuronale induite par les hormones, plus de 30 ans après les premières descriptions de ce phénomène. Pour cela nous avons réunis les meilleurs spécialistes internationaux dans ce domaine et organisés les conférences autour de 4 sessions consacrées successivement à i) la plasticité neurogiale en lien avec les hormones de la reproduction, ii) le rôle des hormones de la reproduction dans la neurogenèse, iii) la plasticité hypothalamique en lien avec les rythmes et enfin iv) la plasticité hypophysaire. Les participants avaient la possibilité de présenter leurs travaux sur des posters. En tout ce sont 16 conférences de 30 minutes et 14 posters qui ont été présentées au cours de ce symposium.

La majorité des présentations visait à montrer comment les hormones influencent la plasticité cérébrale et comment cette plasticité pouvait intervenir dans la régulation des fonctions neuroendocrines. Si les mécanismes qui régulent ces phénomènes commencent à être bien décrits, il est ressorti de ce symposium que le rôle de cette plasticité, et notamment celui de la neurogenèse reste encore difficile à montrer. Malgré tout, les données présentées par Samuel Weiss sur le rôle de la neurogenèse olfactive induite par la PRL dans le comportement maternel sont prometteuses et laissent présager des découvertes futures sur le rôle physiologique de la neurogenèse dans les régions neurogéniques plus récemment mises en évidence comme par exemple l'hypothalamus où une activité proliférative rythmique a été décrite.

Au cours de cette réunion, nous avons accueilli 75 participants venus du monde entier, depuis les USA, le Japon, la



Nouvelle Zélande et de nombreux pays européens, un peu moins de la moitié des participants était issue de laboratoires français. Une large place a été laissée à la discussion autour des posters, pauses café et repas pris sur place et au cours du dîner offert à l'ensemble des participants dans la cour d'honneur du château de Villandry, après une visite des célèbres jardins.

L'ensemble des participants a apprécié la qualité du programme et le haut niveau scientifique des interventions. Les retours que nous avons eus sont très encourageants et chacun a souligné la qualité de l'accueil et des sites choisis, apportant ainsi une note culturelle de qualité en complément des échanges scientifiques.

La qualité de ce symposium et le succès qu'il a rencontré n'ont été permis que par le fort soutien local obtenu auprès des collectivités territoriales, les organismes de recherches et les sociétés savantes, en particulier celui de la SNE pour son aide logistique efficace que les organisateurs remercient vivement. Le programme et les résumés sont encore disponibles sur le site <https://colloque.inra.fr/toursplasticity2010>.

Les symposia satellites de l'ICN2010

Neuroendocrine Programming of Obesity

15 16 juillet à La Halle aux Toiles, Rouen
organisé par



Réunissant plus de 60 scientifiques venant de 10 pays, ces journées avaient pour objectif de présenter les travaux récents et originaux sur la thématique émergente de la programmation nutritionnelle et hormonale des réseaux neuroendocriniens impliqués dans la régulation de la prise alimentaire.

Hommage à Ivan Assenmacher

"Après son ami Claude Kordon, Ivan Assenmacher nous a quittés le 21 avril dernier. Nous remercions Yves Tillet et le Comité de Rédaction de la Lettre des Neurosciences de nous avoir permis de reproduire les textes rédigés par Mme Tixier-Vidal et André Calas et publiés dans le n°39 de la Lettre des Neurosciences pour rendre hommage à cette grande figure de la neuroendocrinologie. Le chapitre "Rythmes neuroendocrines" de son œuvre scientifique a été par ailleurs développé par Paul Pevet dans "Rythmes" du mois de septembre"

Un pionnier de la Neuroendocrinologie : Ivan Assenmacher

Par Andrée Tixier-Vidal

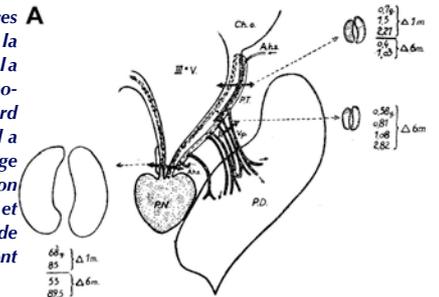


Reproduit avec la permission de la Lettre des Neurosciences

Ivan Assenmacher nous a quittés le 21 avril 2010. Avec lui disparaît un ami unanimement apprécié par la communauté scientifique et le dernier pionnier de la période fondatrice de la Neuroendocrinologie ainsi que l'architecte de l'extension de cette discipline à l'écophysiologie, à la chronophysiologie et à l'immunoneuroendocrinologie.

Figure 1

Schéma des trois expériences fondamentales démontrant la nature vasculaire de la communication hypothalamo-hypophysaire chez le canard mâle impubère : la mischotomie (section de la tige nerveuse), la tractomie (section du tractus porto-tubéral) et l'éminenciotomie (section de l'éminence médiane en amont du tractus porto-tubéral).



Après un mois d'éclairage des canards opérés, les testicules sont très volumineux dans le cas de la mischotomie, très petits dans les deux autres cas. (Assenmacher I. et Benoit J., 1953, C.R.Acad.Sci. (Paris), 251, 2002-2004) (PN : pars nervosa, PD : pars distalis, PT : pars tuberalis, Vp : veines portes, Aha : artère hypophysaire antérieure, Ch.o : chiasma optique).

Rôle pionnier

Pour comprendre le rôle pionnier d'Ivan Assenmacher, il convient de rappeler très brièvement les prémices de cette discipline. La Neuroendocrinologie est née de dialogues entre la clinique, la physiologie et la morphologie, initiés dès les premières décades du XXème siècle. Dès 1910-1920 des observations cliniques (puberté précoce, hypogonadisme) et expérimentales associées à des études anatomopathologiques de l'hypothalamus ont suggéré l'existence d'une relation fonctionnelle entre cette région du cerveau et des pathologies des systèmes endocrines cibles de l'hypophyse. L'hypothèse d'un contrôle de l'antéhypophyse par cette région du cerveau a alors été avancée et le terme « neuro-endocrinologie » a été utilisé en 1946 par Roussy et Mosinger dans leur traité du même nom. Cependant la nature des mécanismes mis en jeu a fait l'objet, pendant plusieurs années, de travaux et d'interprétations parfois divergentes et controversées. La morphologie a joué un rôle décisif à deux niveaux : au

niveau hypothalamique avec les observations de E. Scharer, dès 1925, suggérant pour la première fois une activité glandulaire de neurones de l'hypothalamus d'un poisson, et surtout avec la recherche laborieuse des bases anatomiques nécessaires à une communication fonctionnelle de l'hypothalamus avec l'antéhypophyse. Ce fut d'abord la découverte du système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire cheminant dans la tige nerveuse de l'hypophyse chez les Mammifères, par Popa et Fielding en 1930, suivie par la découverte du sens descendant de la circulation dans ce système vasculaire porte, par Wislocki en 1936. Ces données anatomiques ont alors conduit Green et Harris à proposer en 1947 la théorie neurohumorale du contrôle hypothalamique de l'antéhypophyse, théorie dont la démonstration expérimentale restait à faire (cf. revues 1,2). C'est ici que se situe le rôle pionnier de Ivan Assenmacher.

Il entre en 1948, à 21 ans, comme Assistant, dans le laboratoire de Jacques Benoît, titulaire de la chaire d'embryologie à la Faculté de Médecine de Strasbourg. J. Benoît, élève de Pol Bouin, avait initié à partir de 1934 des recherches visant à élucider les mécanismes du contrôle stimulant exercé par la lumière sur l'activité sexuelle des Oiseaux. Ces recherches expérimentales de photobiologie l'ont conduit à démontrer successivement 1) le rôle de l'hypophyse, puis 2) celui de la rétine et de l'hypothalamus dans ce qu'il nomma le réflexe "opto-sexuel" du canard mâle, espèce photosensible choisie pour sa grande taille. De la photobiologie à la Neuroendocrinologie le lien était ainsi établi. Il convenait d'abord d'établir la nature des relations anatomiques entre l'hypothalamus et l'hypophyse chez le canard.

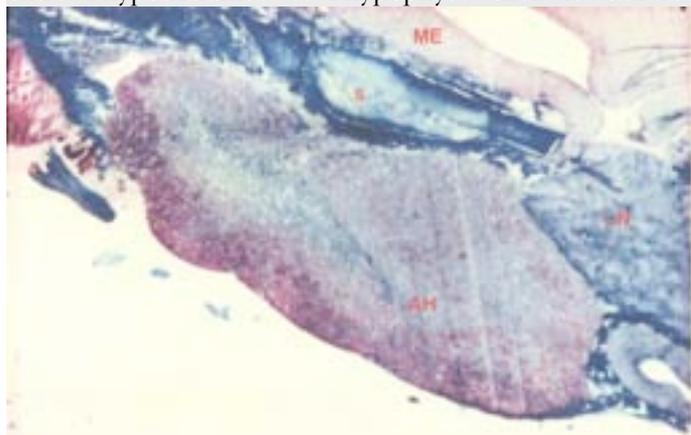


Figure 2 : Coupe sagittale de la région hypothalamo-hypophysaire chez un canard dont le tractus porto-tubéral a été sectionné avec interposition d'une lame de sclérotique (S) afin d'éviter toute régénération. (Pièce d'autopsie prélevée un mois après l'opération) (EM : éminence médiane, AH : antéhypophyse)(cliché original, Andrée Tixier-Vidal).(Assenmacher I. et Tixier-Vidal, A. in « L'Essor des Neurosciences-France 1945-1975 » Claude Debru, Jean-Gaël Barbara, Céline Chérici, Eds. (Hermann, Paris), 2006, p.179.

Ce fut l'objet de la thèse de médecine de Ivan Assenmacher, soutenue en 1951 (3), et qui révéla que, contrairement aux Mammifères, chez le Canard les veines portes cheminent de l'éminence médiane à l'antéhypophyse au sein d'une structure parfaitement individualisée, le tractus porto-tubéral, ainsi désigné parce qu'il inclut la *pars tuberalis*, et est isolé de la tige nerveuse infundibulo-posthypophysaire. Ceci suggérait la possibilité d'interrompre séparément le trajet vasculaire et le trajet nerveux, intervention impossible à réaliser chez des Mammifères où les veines portes sont incluses dans la tige nerveuse.

Cette intervention audacieuse fut réalisée avec succès par Ivan Assenmacher, au Collège de France, où il avait suivi son maître, nommé en 1952 à la chaire d'Histophysiologie. Le résultat fut publié en 1953 dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences : la section du tractus porto-tubéral abolit le réflexe opto-sexuel du Canard mâle, qui n'est pas affecté par la seule section de la tige nerveuse (4). Ce fut la première et la seule démonstration expérimentale directe de la théorie neurohumorale. Chez le rat, en 1952, Harris et

Jacobsohn, ont eu recours à des expériences très élégantes de greffes hypophysaires croisées pour parvenir de manière indirecte à la même conclusion en ce qui concerne le contrôle de la fonction gonadotrope chez la femelle (cf. revue 1).

Cette étape cruciale de La Neuroendocrinologie posait dès lors la question de la nature biochimique du matériel ainsi transporté par la circulation porte hypothalamo-hypophysaire. Des études anatomiques fines de neurones hypothalamiques et surtout de leurs terminaisons nerveuses dans l'éminence médiane, pour lesquelles on disposait de la technique tinctoriale « spécifique » de Bargman, ont alors suggéré l'existence d'un matériel sécrété par ces neurones et transporté par le flux axonal à l'éminence médiane au contact des capillaires primaires du tractus porte. Ceci ouvrait la voie aux biochimistes qui se sont attaqués avec les difficultés et le succès que l'on sait à la purification des « facteurs hypothalamiques hypophysiotropes », inaugurée en 1969 avec la mise en évidence du facteur de libération de l'hormone thyroïdienne par Roger Guillemin (5) et poursuivie au cours des années suivantes pour les autres facteurs. La localisation ultérieure de ceux-ci, par immunocytochimie, dans des neurones centraux confirma leur qualification de neuropeptides. La Neuroendocrinologie accédait ainsi au statut de discipline à part entière des Neurosciences.

Pour sa part, Ivan Assenmacher a poursuivi des recherches de physiologie neuroendocrine. Après sa thèse de Sciences (6) soutenue en 1958, il fut nommé en 1959 à la Faculté des Sciences de Montpellier où il devint Professeur titulaire de Physiologie en 1962. Il y créa *de novo* un enseignement et un laboratoire de recherche de Physiologie. Il poursuivra jusqu'en 1999, avec un nombre croissant de collaborateurs de compétences variées, des recherches fécondes de neuroendocrinologie dont l'originalité réside dans l'association des approches physiologiques, pharmacologiques et comportementales, avec des approches morphofonctionnelles, fidèles à la méthodologie fondatrice de la neuroendocrinologie. Ces recherches évolueront selon trois axes.

Ecophysiologie neuroendocrine

Ivan Assenmacher va d'abord élargir le champ de la neuroendocrinologie aux autres fonctions antéhypophysaires (thyroïdienne, prolactinique, corticotrope) et ceci dans le contexte physiologique des cycles annuels et de la photostimulation. Les recherches furent d'abord conduites chez le canard, animal modèle des expériences fondatrices, puis étendues à d'autres espèces d'Oiseaux (la caille japonaise, photosensible ; la Sarcelle, oiseau migrateur et même, plus tard, le manchot empereur) et chez un Mammifère hibernant, le Loir.

Avec A. Tixier-Vidal puis H. Astier et M. Jallageas il étudie le contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdienne, moins étroitement soumise à un contrôle hypothalamique, mais étroitement liée à l'activité sexuelle. Il met ainsi en évidence plusieurs modalités d'interaction gonade-thyroïde, selon les espèces, modalités qui sont aujourd'hui admises comme modèles chez les homéothermes (7, 8, 9). Avec J.-D. Baylé et avec A. Tixier-Vidal, il découvre que chez les Oiseaux (canard, caille, pigeon), contrairement aux Mammifères, la prolactine hypophysaire est soumise à un contrôle hypothalamique stimulant (10). Avec J.Y. Daniel, J. Soulé et J. Boissin il montre que chez le Canard, la fonction corticotrope, dans les conditions basales, est par contre peu soumise au contrôle hypothalamique ; elle présente cependant un cycle annuel en opposition de phase avec le cycle sexuel (11).

Parallèlement, il poursuit l'étude morphofonctionnelle de l'hypothalamus et de l'éminence médiane, la structure nerveuse afférente à l'hypophyse par l'intermédiaire du tractus porto-tubéral. Avec N. Bons il découvre l'existence d'une voie nerveuse rétino-hypothalamique, entièrement distincte de la voie visuelle, impliquée dans le contrôle par la lumière de la fonction gonadotrope. Cette découverte a ensuite été étendue à des Mammifères et la dualité fonctionnelle de la photoréception rétinienne est aujourd'hui généralement admise (12). En 1967, il confie à André Calas l'étude de la structure de l'éminence médiane (EM) du canard à l'aide des techniques modernes devenues disponibles : microscopie électronique, autoradiographie à haute résolution, immunocytochimie. La structure des relations neuro-vasculaires dans l'EM est enfin élucidée (13). La nature des innervations aminergiques de l'EM est identifiée et les terminaisons peptidergiques à LHRH de l'EM sont mises en évidence par immunocytochimie ultrastructurale. Avec N. Bons, les neurones à LHRH sont localisés dans plusieurs régions de l'hypothalamus du Canard. Les partenaires de l'axe gonadotrope sont ainsi mis en place. Ces études morphofonctionnelles seront ensuite étendues à d'autres systèmes neuronaux avec G. Alonso.

Chronophysiologie neuroendocrine : Etude des rythmes.

La mise en évidence de cycles annuels neuroendocriniens de la plupart des fonctions antéhypophysaires posait la question des mécanismes de leur régulation. Ceci conduisit tout naturellement à l'analyse des rythmes neuroendocriniens, en accord avec l'étude des rythmes biologiques qui se développait alors dans un contexte international. Cette nouvelle discipline fut désignée « chronophysiologie » et représente une extension du champ de la Neuroendocrinologie.

En 1974 Ivan Assenmacher conçoit et installe à Montpellier un « bloc climatique » (qui existe toujours et porte son nom) dans lequel les animaux (rat, caille) sont isolés de toute influence externe, leur activité étant enregistrée à distance. Grâce à ce système et, avec ses collaborateurs J. Boissin, J.-Y. Daniel, puis A. Szafarczyk et G. Ixart, il met en évidence le couplage de rythmes neuroendocriniens (corticotrope, thyroïdienne, prolactinique) avec le cycle veille-sommeil, chez un animal à activité nocturne (rat) comme chez un animal à activité diurne (caille). L'ensemble des nombreux résultats recueillis et publiés, notamment pour la fonction corticotrope étudiée dans des conditions basales, conduit à l'hypothèse de l'existence de deux horloges (pace-maker) distinctes, l'une réglant le rythme circadien de l'activité générale, l'autre réglant le rythme circadien de l'activité corticotrope. Ces deux horloges sont entraînées (couplées, ou non,) par des facteurs externes (14, 15, 16).

Des études anatomiques corrélatives, par des approches multiples, montrent que, contrairement à l'hypothèse de Moore, le noyau suprachiasmatique n'est pas le pace-maker unique. A son rôle majeur dans l'intégration circadienne des composants ultradiens s'ajoute celui des structures limbiques et l'innervation aminergique d'origine bulbaire (17).

Enfin aux rythmes circadiens de la sécrétion corticotrope vient s'ajouter la mise en évidence de la pulsativité de tous les partenaires de l'axe corticotrope (CRH41, ACTH, corticoïdes). Cette pulsativité présente elle-même des variations circadiennes et est elle-même soumise à un contrôle catécholaminergique central (18).

L'ensemble de ces recherches coordonnées par Ivan Assenmacher au cours d'une dizaine d'années, au sein d'un groupe multidisciplinaire, représente une contribution exceptionnelle par la richesse et la subtilité de l'analyse à la compréhension des rythmes endocriniens. Elles justifient sa position de leader dans ce domaine, au plan national et international.

Extension de l'étude des rythmes aux conditions du stress aigu et chronique.

Interaction entre l'axe corticotrope et le système immunitaire.

L'étude des rythmes corticotropes, d'abord établie dans les conditions basales, a été étendue aux conditions de stress aigu et a permis d'introduire la notion de temporalité dans la réponse de l'axe corticotrope à diverses situations de stress aigu. Avec notamment Szafarczyk et coll., les patrons temporels de réponse de l'axe corticotrope au stress aigu ont été établis par le dosage des trois partenaires de cet axe et ont mis en évidence le rôle majeur du système catécholaminergique dans cette réponse (19, 20).

L'étude de la réponse corticotrope au stress chronique ou aigu a été étendue au système immunitaire, par la mesure du niveau sanguin d'interleukines (IL1 beta, IL6,

La réponse à divers stress chroniques se traduit par la déstructuration des rythmes circadiens de l'axe corticotrope et une disjonction complète des couplages hormonaux habituellement observés dans les conditions de stress aigu. Ces dysfonctions sont interprétées comme relevant d'une physiopathologie immunoendocrinienne (21, 22).

Conclusion

Les travaux de Ivan Assenmacher s'étendent sur près de 50 ans de l'histoire de la Neuroendocrinologie. Ils lui ont donné une place éminente en France et dans le concert international. Ils ont largement contribué à la naissance, au progrès et au succès de cette discipline, qui est devenue indissociable des Neurosciences, tout en poursuivant sa course propre. En 2010, le Congrès International de Neuroendocrinologie organisé à Rouen, avec succès, par Hubert Vaudry, a réuni près de 900 délégués du monde entier, sur les thèmes toujours actuels de la Neuroendocrinologie, comme la reproduction, le stress, l'obésité, les neuropeptides.

On sait maintenant que les grandes fonctions indispensables à la survie de l'espèce impliquent des réseaux neuronaux centraux, peptidergiques ou aminergiques, eux mêmes soumis à la rétroaction des facteurs internes et à l'action des facteurs environnementaux externes. Ces mécanismes sont à prendre en compte dans tous les aspects de l'activité cérébrale.

Quelques références

(Ces références ont été choisies le mieux possible parmi une liste de plus de 200 articles originaux et dans les limites numériques imposées par la rédaction. Je m'excuse auprès des anciens collaborateurs d'Ivan Assenmacher pour des oublis ou des erreurs dans ce choix)

- (1) Harris G.W., Neural control of the pituitary gland. (1955). Monographs of the Physiological Society, n°3, Edward Arnold. London. 1-298.
- (2) Benoit J. et Assenmacher I., Le contrôle hypothalamique de l'activité préhypophysaire gonadotrope. *J.Physiol.(Paris)*, (1955). 47, 427-567
- (3) Assenmacher I. La vascularisation du complexe hypophysaire chez le canard domestique. (1952). *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exper*, 41,69-52.
- (4) Assenmacher I. et Benoit J., Répercussion de la section du tractus porto- tubéral hypophysaire sur la gonadostimulation par la lumière chez le canard domestique. (1953). *C.R.Acad.Sci. (Paris)*, 251,2002-2004.
- (5) Burgus R.T.F., Dunn D., D. Desiderio D. et Guillemin R. Structure du facteur hypothalamique hypophysaire TRH d'origine ovine : mise en évidence par spectrométrie de masse de la séquence PCA-His-PRO-NH₂. (1969). *C.R.Acad.Sci. (Paris)*, 269, 1870-1873.

- (6) Assenmacher I., Recherches sur le contrôle hypothalamique de la fonction gonadotrope préhypophysaire chez le canard. (1958). *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Expér.*, 47, suppl. : 448-572.
- (7) Tixier-Vidal A. et Assenmacher I. Some aspects of the pituitary-thyroid relationships in birds. (1964) *Proceeding of the Second International Congress of Endocrinology*, 172-182.
- (8) Rosenberg L.L., Astier H., La Roche G., Baylé D. et Assenmacher I. The thyroid function of the drake after hypophysectomy or Hypothalamic disconnection. (1967). *Neuroendocrinology*, 2,113-125.
- (9) Jallageas M., et Assenmacher I. Thyroid gonadal interactions in the male domestic duck in relation with the sexual cycle (1974). *Gen. Comp. Endocrinol.* 2, 13-20.
- (10) Baylé J.D. et Assenmacher I. Absence de stimulation du Jabot de Pigeon après transplantation hypophysaire. (1965).*C.R.Acad.Sci (Paris)*, 261, 5667-5670.
- (11) Baylé D., Boissin J., Daniel J.Y. et Assenmacher I. Hypothalamic-hypophysial control of adrenocortical function in birds (1971) *Neuroendocrinology*, 7, 308-321.
- (12) Bons N. et Assenmacher I. Présence de fibres rétinienne dégénérées dans la région hypothalamique supra-optique du canard après section du nerf optique. (1969) *C.R.Acad. Sci. (Paris)*, 269, 1535-1538.
- (13) Calas A. et Assenmacher I. Ultrastructure de l'éminence médiane du canard. (1970). *Z.Zellforsch.*, 109, 64-82.
- (14) Ixart G., Szafarczyk A., Belugou J.L. et Assenmacher I. Temporal relationships between the diurnal rhythm of hypothalamic corticotropin- releasing factor, pituitary corticotropin and plasma corticosterone in the rat.(1977). *J. Endocrinol. (London)*, 72, 113-120.
- (15) Szafarczyk A., Ixart G., Alonso G., Malaval F., Nouguié-Soulé J. et Assenmacher I. Neural control of the circadian rhythms in plasma ACTH, plasma corticosterone and motor activity.(1981) *J. Physiol.(Paris)*, 77, 969-976.
- (16) Assenmacher I., Szafarczyk A., Alonso G. et Barbanel G. Physiology of neural pathways affecting CRH secretion. (1987) *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 512, 149-161.
- (17) Assenmacher I. Central control of circadian and ultradian neuroendocrine rhythms (1990) *Acta Neurochir.,suppl.* 47, 38-41.
- (18) Assenmacher I., Szafarczyk A., Barbanel O? Et Ixart G. Pulsatile and circadian rhythms of the adrenocortropic axis and their CNS control (1992). In "*Endocrine chronobiology (T.Hiroshige, S.Fijimoto, K.Honnas, eds)*.Hokkaido University Press, 15-24.
- (19) Szafarczyk A., Guillaume V., Conte-Devolx B., Alonso G., Malaval F., Pares-Herbuté N., Oliver C. et Assenmacher I. Central catecholaminergic system stimulates secretion of CRH at different sites.(1988) *Am. J. Physiol.*, 255, E 463-468.
- (20) Assenmacher I., Barbanel G., Gaillet S., Givalois L., Ixart G., Malaval F., Mekaouche M. ; Siaud P.et Szafarczyk A.. Central regulation of ACTH release in stress. (1995). In"*Stress:Basic Mechanisms and Clinical Implications*" (G.P. Chrousos et al.eds.) *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 771, 41-54.
- (21) Mekaouche M., Givalois L., Barbanel G., Siaud P., Maurel D., Malaval F., Bristow AF, Boissin J., Assenmacher I. et Ixart G. Chronic restraint enhances interleukin-1beta release in the basal state and after an endotoxin challenge, independantly of adrenocorticotropin and corticostérone release (1994). *Neuroimmunomodulation*, 5, 292-299.
- (22) Givalois L., Dornand J., Mekaouche M., Solier M.D., Bristow A.F., Ixart G., Siaud P., Assenmacher I. et Barbanel G. Temporal cascade of plasma level surges in ACTH, corticosterone and cytokines in endotoxin- challenged rats. (1994) *Amer.J.Physiol.* 267(1 Pt 2) R164-170.

Note

Une analyse plus précise du rôle d'Ivan Assenmacher dans la création

37ème Colloque de la Société de Neuroendocrinologie

28-30 Septembre 2011

Loews Hôtel Le Concorde, Québec, Canada

<http://sne2011.org/>

Composition du comité scientifique

Présidente: Pierrette Gaudreau, Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal
 Jacques Drouin : Institut de recherche clinique de Montréal
 Stéphanie Fulton : Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal
 Thomas Stroh : Institut neurologique de Montréal
 Claire-Dominique Walker : Centre de Recherche de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas (secrétaire-trésorière)
 Thérèse DiPaolo : Centre de recherche en endocrinologie moléculaire et oncologique, Centre de Recherche du CHUL (CHUQ)
 Denis Richard : Centre de recherche, Hôpital Laval
 Nicole Gallot-Payet : Service d'endocrinologie, Faculté de médecine
 Philippe Sarret : Dépt. de Physiologie et Biophysique, Faculté de médecine
 Secrétariat : Joanne Auclair
 Communication, graphisme, site web : SDRLogic

Symposia:

Chronobiologie et systèmes neuroendocriniens,
 Actions centrales des hormones polypeptidiques, peptides et stéroïdiennes,
 Dysfonctions neuroendocriniennes liées à l'obésité et à l'anorexie,
 Adaptations des systèmes neuroendocriniens du développement au vieillissement.

- Programme

Mercredi le 28 septembre

08:30-11 :00 Réunion du Conseil scientifique
 08:30-18:00 Accueil des congressistes et affichage des posters
 11:00-11:30 Ouverture officielle du colloque et discours des dignitaires
 11:30-12:30 **Conférence Claude Fortier: Jean-Louis Nahon**
 12:30-14 :00 Déjeuner
 14:00-16:00 Symposium I
 16:00-16:30 Pause café
 16:30-18:30 Session « Prix Jeunes chercheurs »
 19:00-20:30 **Conférence grand public :William Rostene**

Jeudi 29 septembre

08:30-10:30 Symposium II
 10:30-11:00 Pause café
 11:00-12:30 Présentation par affiche (nombres pairs)
 12:30-14 :00 Déjeuner
 14:00-16 :00 Symposium III
 16:00-16 :30 Pause café
 16 :30-17:30 Communications orales (4 communications)
 17:30-18:30 Assemblée générale de la SNE
 21:00-24:00 Banquet et soirée festive

Vendredi 30 septembre

08:30-10:30 Symposium IV
 10:30-11:00 Pause café
 11:00-12:30 Présentation par affiche (nombres impairs)
 12:30-14 :00 Déjeuner
 14:00-16:00 Communications orales (8 communications)
 16:00-16 :30 Pause café
 16:30-17:30 **Conférence Jacques Benoit: Michael Meaney**
 17:30-18:30 Remises des prix de présentations et cocktail de clôture

- Dates limite et résumés

- 30/04/2011: Date limite de soumission de résumés
- 15/04/2011: Date limite de soumission de candidature Prix Servier-SNE
- Inscription avant le 30/06/2011:
- Membres SNE: 325 euro ou 430 CAN \$
- Non membres: 400 euro ou 530 CAN \$
- Étudiants: 190 euro ou 250 CAN \$
- Inscription après le 30/06/2011:
- Membres SNE: 400 euro ou 525 CAN \$
- Non membres: 500 euro ou 650 CAN

38ème Colloque de la Société de Neuroendocrinologie (Banyuls 2012)

Laboratoire Arago, Banyuls sur Mer

Septembre 2012 : mercredi-jeudi-vendredi de la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine

Temps à la mi-septembre : Estival

COMITES LOCAUX

Organisation

Equipe « Facteurs du Milieu et Mécanismes Adaptatifs » UMR 7232 (BIOM)

Besseau Laurence, MCF UPMC

Boeuf Gilles, PR UPMC, Président du MNHN

Falcón Jack, DR CNRS

Fuentès Michael, AI CNRS

Herrero Maria Jesus, Post-Doc

Magnanou Elodie, IR CNRS

Paulin Charles Hubert, TCN UPMC

Scientifique

Besseau Laurence, MCF UPMC

Boeuf Gilles, PR UPMC, Président du MNHN

Falcón Jack, DR CNRS

Magnanou Elodie, IR CNRS

....

ADMINISTRATION ET INFRASTRUCTURE

Restauration

Le midi au restaurant du laboratoire.

Le soir de nombreux restaurants sont ouverts en ville.

Le banquet aura lieu à la Littorine.

Hébergement dans les hôtels

Hôtels et restaurants Banyuls/Mer

<http://www.banyuls-sur-mer.com/>

<http://www.banyuls-sur-mer.com/hebergements-restauration.lst.php?ArtID=Hot&mnu=ok>

<http://www.hotel-elmes-banyuls-mer.federal-hotel.com/>

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Thème et mots clés :

L'orientation générale imprimée par Banyuls pourrait s'articuler autour du thème

Changements et Adaptation des Systèmes Neuroendocrines

Changements de deux types:

- Changements naturels de l'environnement : des millions d'années pour s'adapter
- Changements induits (globaux) : quelques dizaines d'années pour faire face

Mots clés

- ✓ Lumière, Température et Rythmes (Journaliers & Saisonniers)
- ✓ EvoDévo des Systèmes Photo/Thermo/Neuroendocrines
- ✓ Mer, Modèles Marins et Molécules de la Mer
- ✓ Perturbateurs endocriniens physiques et chimiques

39ème Colloque de la Société de Neuroendocrinologie (Fès 2013)

Le 39ème colloque de la SNE sera très vraisemblablement organisé à Fès par nos collègues marocains en collaboration avec nos collègues espagnols

Journée « Neuroendocrinologie et adaptation à l'environnement » Fès, le 4 novembre 2010



par **Rabia Magoul & Seloua El Ouezzani**
Laboratoire de Neuroendocrinologie et
Environnement Nutritionnel et Climatique
(LANENC, Fès)

La journée scientifique «*Neuroendocrinologie et Adaptation à l'Environnement*» fait suite à 6 Ecoles Franco-Marocaines de Neuroendocrinologie organisées annuellement à Fès entre 2003 et 2008. Ces écoles avaient été animées par des experts nationaux et internationaux notamment Rouennais, partenaires dans le cadre de l'accord INSERM/CNRST (03-08, Lab. DC2N, INSERM U982, Mont-Saint Aignan) et Strasbourgeois, partenaires dans le cadre de l'accord CNRS/CNRST (06/08, lab. Neurobiologie des rythmes (CNRS UMR7168, Strasbourg).

Cette journée organisée dans le cadre de l'accord PICS (18/2010) entre Fès et Strasbourg vise une fois de plus à promouvoir et renforcer la Neuroendocrinologie en tant que discipline à part entière dans l'enseignement au sein de notre université, permettant ainsi aux étudiants d'élargir leurs connaissances notamment dans le domaine des adaptations neuroendocriniennes liées aux facteurs de l'environnement (stress, nutrition, température, photopériode....) et à la démarche scientifique adoptée.

L'étude de la plasticité des systèmes neuropeptidergiques et leur implication dans la réponse au stress et dans le contrôle de certaines fonctions saisonnières comme la reproduction, constitue un axe majeur de recherches au sein de notre laboratoire LANENC.

Programme de la journée :

Session 1 : Nouveaux neuropeptides et régulations neuroendocrines

- Rôle des peptides RF-amides dans le contrôle saisonnier de la reproduction

V. Simonneaux (ULP Strasbourg)

- Rôle de neuropeptides hypothalamiques dans la réponse au stress.

R. Magoul (FSDM, Fès)

- Nutrition maternelle et programmation des pathologies chroniques de l'adulte

N. Sebaai (FSDM, Fès)

Session 2: Rythmes circadiens et saisonniers

- Synchronisation de l'horloge par la Température ambiante chez le dromadaire

K. El allali (Inst. Vet. Hassan II, Rabat)

- Plasticité saisonnière liée aux facteurs de l'environnement (photopériode et T° ambiante)

S. El Ouezzani (FSDM, Fès)

Comité d'Organisation :

Pr. El Ouezzani Seloua (FSDM, Fès)

Pr. Magoul Rabia (FSDM, Fès)

Dr. Valérie Simmoneaux (Univ. Strasbourg).

Coordination : Pr. Seloua El Ouezzani

Site web

Le nouveau site web est quasiment achevé, il devrait être mis en ligne fin février-début mars. Ce site est votre site et vous pouvez contribuer à l'enrichir. Il est notamment rappelé que les résumés de thèse des laboratoires de Neuroendocrinologie doivent y être déposés. Vous pouvez également y envoyer des brèves, des analyses d'articles importants ou encore les meilleures photos de vos laboratoires. Merci à Yves Tillet d'avoir pris en charge cette lourde charge.

Envoyer les documents à olivier.kah@univ-rennes1.fr ou à yves.tillet@inra.tours.fr

Concours Logo SNE

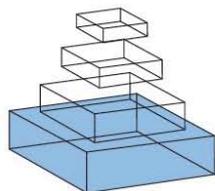
Le premier appel à propositions pour le renouvellement du logo de la SNE n'a pas abouti faute d'un nombre insuffisant de projets. Un deuxième concours est ouvert avec cette fois-ci **un prix très attractif pour le projet retenu**. Le gagnant recevra un billet aller-retour APEX Paris-Québec pour assister au 38ème Colloque de la SNE et y présenter son projet. A vos crayons!!

Cahier des charges:

- Le logo doit bien sûr évoquer la Neuroendocrinologie
- Le logo doit pouvoir être utilisé sous tous les supports (documents, pages web, diapos...)
- Il doit pouvoir supporter les réductions
- Le choix des couleurs est libre mais le logo doit pouvoir garder sa lisibilité après le passage en Noir et Blanc.

Envoyer les projets avant le 15 avril 2011 à olivier.kah@univ-rennes1.fr et/ou à nahonjl@ipmc.cnrs.fr

Un nouveau journal de Neuroendocrinologie



frontiers in NEUROENDOCRINE SCIENCE



Frontiers in Neuroendocrine Science is a specialty section of Frontiers in Endocrinology that aims to cover all aspects of novel neuroendocrinology findings, from basic research to clinical applications. Neuroendocrinology is an integrative discipline that encompasses all kinds of interplay between the nervous and endocrine systems, notably 1) the production of hormone-like molecules (biologically active peptides, cytokines, steroids, etc.) by nerve cells; 2) the action of neurotransmitters and neuropeptides on endocrine glands; and 3) the action of hormones on the brain. The physiopathological domains on which neuroendocrine research is currently focusing include stress and the hypothalamo-pituitary adrenal axis, the central

control of puberty and reproduction, the regulation of food consumption and energy homeostasis, the action of hormones on mood and behaviors, the molecular mechanisms of seasonal and circadian rhythms, the novel functions of neuropeptides. Frontiers in Neuroendocrine Science is interested by basic research reports elucidating the functioning of neuroendocrine systems at the molecular, cellular and organismal level, as well as by translational and clinical studies related to neuroendocrine disorders. Frontiers in Neuroendocrine Science also welcomes comparative genomic studies aimed at elucidating the phylogenetic history and functions of neuropeptides and their receptors from nematodes to humans.

Front. Endocrinology – Soon listed in PubMed Central and Google Scholar.



Specialty Editor-In-Chief

Hubert Vaudry
University of Rouen, France
hubert.vaudry@univ-rouen.fr

Associate Editors

Greti Aguilera
USA

Paolo Beck-Peccoz
Italy

Billy K C Chow
China

Iain Clarke
Australia

Robert J Denver
USA

Lee E Eiden
USA

Nicole Gallo-Payet
Québec, Canada

Olivier Kah
France

Mitsuhiko Kawata
Japan

Dan Larhammar
Sweden

Maria M Malagon
Spain

Paul Pevet
France

Quentin J Pittman
Canada

François Pralong
Switzerland

Eric W Roubos
Netherlands

Liliane Schoofs
Belgium

Jae Young Seong
South Korea

Yvette Taché
USA

Manuel Tena-Sempere
Spain

Kazuyoshi Tsutsui
Japan

Frontiers in Neuroendocrine Science welcomes the following tier 1 article types: original research articles, clinical case studies, review articles, hypothesis and theory articles, methods articles, commentaries, perspective articles, opinion articles, book reviews and conference proceedings. All articles must be submitted directly to Frontiers in Neuroendocrine Science where they are processed by the associate and review editors of the specialty section. All articles published in Frontiers in Neuroendocrine Science will be subjected to the Frontiers evaluation system after online publication. Authors of the original research articles with the highest impact, as judged by many expert readers, will be invited by the editor-in-chief of Frontiers in Endocrinology to write a prestigious Frontiers focused review – a tier 2 article. This is referred to as “democratic tiering”. The selection is based on the reader impact over a 3-month period from the date of publication. The selected high impact articles are re-written in a review style centered on the original discovery and aim to address the wider audience across all of endocrinology.

www.frontiersin.org/endocrinology/neuroendocrinesciences
editorial.office@frontiersin.org

Un nouveau journal de Neuroendocrinologie

Join the Frontiers journals

The Frontiers Journal Series is a new open access approach to scientific publishing. As service to scientists, it is driven by researchers for researchers but also serves the interests of the

general public. Frontiers disseminates research in a tiered system that begins with articles submitted to the specialty sections of the journals. It evaluates the research truly democratically

and objectively based on the reading activity of the scientific community and drives the most outstanding and relevant research up to the next tier.

Publish with Frontiers

Open access, advanced Internet technologies, fair reviews, and rapid processing are just some of the advantages of publishing with Frontiers. Prestige is guaranteed for articles that are acknowledged by the wider community. In fact, the Frontiers approach to scientific publishing offers authors unprecedented benefits for their contributions.

Open access statement

Frontiers' philosophy is that all research is for the benefit of mankind. It is enabled by society and should be returned to all people without borders or discrimination. That is why Frontiers provides open and free access to all of its publications. To enable open access to all articles, Frontiers has adopted an author-pay model whereby authors or research sponsors cover the costs associated with the publication of their articles. Frontiers will strive to keep costs as low as possible to ensure that publication costs do not become an obstacle to publishing.

Copyright statement

Under the Frontiers terms and conditions you retain the copyright of your work. This means that you may reproduce copies of your articles in any way you choose and freely disseminate these as reprints, as long as the original publication is fully cited. For instance, your published article can be posted on your personal or institutional homepage, e-mailed to colleagues, printed, archived in a collection, distributed on CD-ROM, quoted in the press, translated and furthermore sent to as many people and as often as you wish.

Quality

Each Frontiers article is a landmark of the highest quality, due to true collaborative interactions between authors and the highest quality reviewers. Frontiers recognizes the immense importance of the potential impact of published research on future research and society and, hence, does not support superficial review, light review or no review publishing models. Research knowledge must be validated by peers before entering the stream of knowledge that will eventually reach the public and shape society. Therefore, Frontiers supports the highest quality reviews and operates according to the novel Frontiers academic model that applies a rigorous but unbiased Frontiers review system, and a separated, online, automated Frontiers evaluation system to reward the most outstanding research selected by the entire community.

Author advantages

- > Fastest review process time
- > Unbiased review of research work
- > Real-time interaction between researchers
- > Upon first-stage acceptance, instant claim of priority date for your research discoveries
- > Tracking of research data
- > Rapid and esthetic online publication
- > Easy article search
- > Professional profile maintenance
- > Author networking

www.frontiersin.org
editorial.office@frontiersin.org