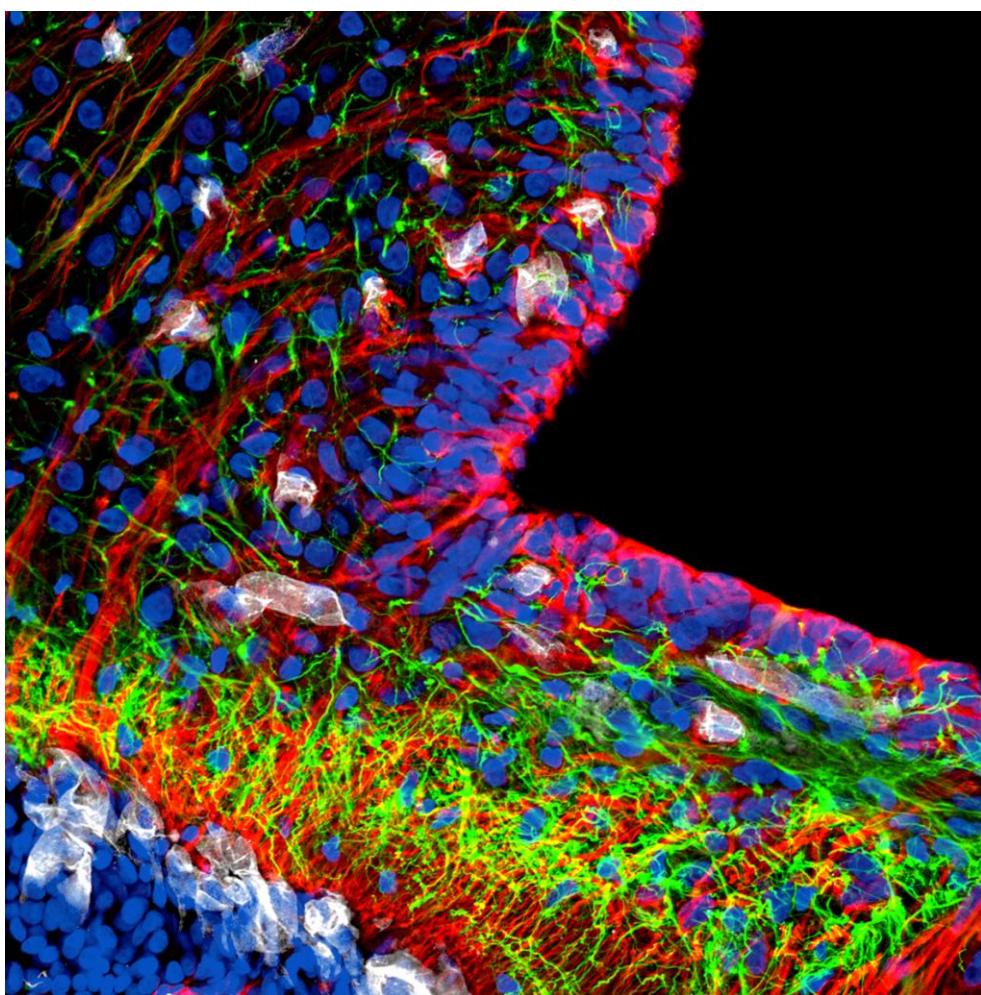


Société de Neuroendocrinologie

Bulletin 2016



Cytoarchitecture de l'infundibulum du rat, relation glie-vaisseaux. Quadruple marquage montrant les noyaux cellulaires (bleu), le cytosquelette de vimentine des tanycytes (rouge), le cytosquelette de GFAP des astrocytes (vert) et l'endothélium vasculaire (blanc). Noter la prépondérance de marquage rouge autour des vaisseaux. Microscopie confocale, épaisseur 3,5 µm.

© Philippe Ciofi, Inserm.

Sommaire



- Des bourses pour les étudiants grâce à la Fondation Obélisque
- La SNE ne vit que grâce aux cotisations de ses membres. N'oubliez pas de régler la vôtre à notre trésorière Carole ROVERE (rovere@ipmc.cnrs.fr)

- Le mot de la Présidente	3
- Composition du Conseil Scientifique et du Bureau Exécutif	5
- Membres du Conseil 2016	6
- Fiche de candidature au renouvellement du Conseil Scientifique	7
- Bulletin d'adhésion à la SNE	9
- Liste des nouveaux membres 2015	10
- Bilan du 40 ^{ème} Colloque de Lille	11
- Prix Scientifiques 2015	12
- Lecture Jacques Benoît 2015 par Marian Joëls	15
- Annonce 41 ^{ème} colloque à Corte (5-8 Octobre 2015)	17
- Fiche de candidature Prix Scientifiques 2016	22
- Fiche de candidature Bourses d'étude 2016	23
- Annonces de prochains congrès	24
- <i>In memoriam</i> Pr Michel L. Aubert	25
- La SNE impact 2015	27



41^{ème} colloque à Corte
sne-corte2016.sciencesconf.org

Le mot de la Présidente

par Valérie Simmoneaux

Chers amis, Chères amies



C'est avec plaisir que j'écris ce premier mot en tant que présidente de la Société de Neuroendocrinologie. Je remercie sincèrement Marie-Pierre Moisan, qui assurera après l'efficace travail de David Vaudry la lourde tache du secrétariat et Carole Rovère, qui continuera de tenir les rênes du budget de la société, de bien vouloir m'accompagner dans cette aventure. A nos cotés, se sont joints les nouveaux membres du conseil élus lors du congrès de Lille, Joëlle Cohen-Tannoudji, Nicolas Chartrel, Philippe Ciofi, Laurence Dufourny, Paolo Giacobini, Andrea Messina.

Ensemble, nous espérons poursuivre le dynamisme insufflé avec succès et énergie par Vincent Prévot qui a eu à cœur de **porter notre discipline au meilleur niveau de connaissance et de reconnaissance** lors de son mandat de président, notamment grâce à son initiative réussie du fascicule «la SNE impacte 2014 ». Nous avons tenu à continuer cette démarche en sélectionnant des travaux de très haut niveau scientifique publiés en 2015 par plusieurs équipes françaises en neuroendocrinologie. Les résumés de ces travaux sont présentés à la fin de ce bulletin sous forme d'un fascicule que je vous invite à distribuer largement autour de vous. Les résumés graphiques de ces travaux sont insérés dans la nouvelle affiche de présentation de la SNE, également distribuée dans ce bulletin, que je vous demande d'afficher dans vos laboratoires. C'est non seulement au conseil de la SNE, mais à chacun de nos membres de faire valoir la qualité des travaux issus de notre communauté. Cette reconnaissance est aussi relayée par Marie-Pierre Moisan et Paolo Giacobini que nous remercions de représenter notre discipline au conseil scientifique de la Société des Neurosciences. Ils auront à défendre les 5 symposia en neuroendocrinologie qui ont été proposés par des membres de la SNE pour le prochain congrès des neurosciences à Bordeaux en 2017.

Grâce à de nombreuses actions, notre société a toujours eu à cœur de favoriser **la participation des jeunes chercheurs aux activités de notre société**, en particulier aux congrès annuels. Ce dynamisme est attesté par l'intégration de 34 nouveaux jeunes chercheurs dans notre société cette année. A cet égard, nous devons remercier Jean-Louis Nahon qui, lors de sa présidence, a obtenu un financement de la Fondation Obélisque qui nous permet d'attribuer un grand nombre de bourses d'étude pour aider les doctorants à participer aux congrès annuels de la SNE. Nous continuerons à faire notre possible pour que ce financement soit renouvelé chaque année. L'excellence des travaux des jeunes chercheurs en neuroendocrinologie est aussi reconnue au travers de 4 prix annuels attribués l'un par le conseil de la SNE, les trois autres par l'Institut de Recherche Servier que je veux remercier sincèrement pour son soutien continual dans cette action. Le suivi que nous menons sur le devenir de ces jeunes chercheurs primés montre que notre sélection est rigoureuse et pertinente. Vous trouvez dans ce bulletin, le résumé des travaux de Cristina Saenz de Miera, Céline Cansell, Sarah Geller et Irène Cimino primés lors du dernier congrès de la SNE à Lille. Au cours de ce congrès, un symposium inhabituel organisé *par et pour* les jeunes chercheurs a connu un très grand succès. Je félicite les organisateurs venus de divers horizons de cette excellente initiative. Nous souhaitons favoriser l'implication de jeunes chercheurs non statutaires dans la vie de notre société en leur ouvrant un poste renouvelable tous les

deux ans au conseil de la SNE. Aussi, je propose aux jeunes chercheurs (doctorants et post-doctorants) de poser leur candidature au conseil de la SNE. L'élection du candidat, comme celle des nouveaux membres statutaires aura lieu lors de l'assemblée générale qui se tiendra pendant le prochain congrès de la SNE à Corte.

Pour finir, j'aimerai citer la devise de l'université de Strasbourg « **Dépasser les frontières** » car c'est un concept qu'il est plus que jamais de notre devoir de mettre en avant. Si nous tentons chaque jour de dépasser les frontières de la connaissance, il nous faut aussi dépasser les frontières de notre discipline et de notre pays. A ce titre, je vous invite à lire le texte de Pierre Sizonenko qui résume l'étendue des recherches scientifiques abordées par le professeur Michel Aubert qui nous a quitté le 13 juillet 2015. Il faut aussi saluer les organisateurs des derniers congrès de la SNE qui ont eu à cœur d'y associer des sociétés internationales, fusse-t-il au prix de discussions ardues et légitimes autour de la langue utilisée pour les conférences. Le 40^{ème} congrès de la SNE organisé en 2015 à Lille par Vincent Prévot et son équipe, en association avec la British Society of Neuroendocrinology, a connu un très grand succès, réunissant 220 participants de 16 nationalités différentes. De tels congrès sont non seulement de véritables vitrines pour la recherche française en neuroendocrinologie, mais également l'occasion de mettre en place des projets collaboratifs de haut niveau pouvant prétendre à des financements devenus difficiles à obtenir. Aussi, je vous invite à continuer à participer activement aux prochains congrès qui continueront dans cet esprit d'excellence et d'ouverture. Notez déjà dans vos agendas que le 41^{ème} congrès de la SNE, organisé par Carole Rovère et son équipe, aura lieu les 5-8 octobre 2016 à Corte en association avec nos collègues neuroendocrinologues Québécois, et dont vous trouverez le programme dans ce bulletin. En 2017, Alexandre Benani organisera à Dijon le congrès suivant en association avec nos confrères suisses. Enfin, je vous invite tous à réserver les dates des 15-18 Juillet 2018 pour participer au Congrès International de Neuroendocrinologie qui aura lieu à Toronto et que j'ai l'honneur de co-organiser avec l'ensemble des sociétés internationales en neuroendocrinologie.

N'oubliez pas que notre société vit grâce à votre participation intellectuelle et financière. Aussi, pensez à payer vos cotisations pour épargner à Carole Rovère d'envoyer des rappels fastidieux, proposez votre candidature pour être membre du bureau de la SNE et n'hésitez pas à nous faire parvenir des informations (résumés de thèse, offres de poste, conférences, etc....) que vous souhaitez partager par l'intermédiaire du bulletin ou du site web tenu avec constance et dévouement par Yves Tillet.

Au nom du conseil de la SNE, je vous souhaite à toutes et à tous une très bonne année 2016 riche en rencontres et en découvertes.

Valérie Simonneaux

Composition du Conseil Scientifique de la SNE (Janvier 2016)

PRESIDENTS d'HONNEUR	
Andrée TIXIER-VIDAL Neurobiologie des Signaux Intercellulaires Université de Paris VI - Bât A 7 Quai Saint Bernard, 75252 Paris 05 Tél : 01.48.87.32.60 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 vincent@iaf.cnrs
PRESIDENTE Valérie SIMONNEAUX Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR CNRS 312 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg Tél : 03.88.45.66.71 simonneaux@inci-cnrs.unistra.fr	VICE-PRESIDENT Nicolas DE ROUX Laboratoire de Biochimie, Inserm U1141 Université Paris Diderot Hôpital Robert Debré. 48 Boulevard Séurier, 75019 Paris Tél : 01.40031985 nicolas.deroux@inserm.fr
TRESORIERE Carole ROVERE IPMC-CNRS UMR 7275 660 route des Lucioles Sophia Antipolis 06560 Valbonne Tél : 04.93.95.77.41 rovere@ipmc.cnrs.fr	TRESORIER-ADJOINT Alexandre BENANI Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation UMR6265, CNRS-INRA-Université de Bourgogne 9E boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon Tél : 03.80.68.16.27 alexandre.benani@u-bourgogne.fr
SECRETAIRE GENERALE Marie-Pierre MOISAN lab NutrINeurO INRA UMR 1286 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Tél: 05.57.57.92.14 mpmoisan@bordeaux.inra.fr	SECRETAIRE-ADJOINTE Isabelle FRANCESCHINI-LAURENT Physiologie de la Reproduction et des Comportements INRA CNRS - U. Tours - IFCE, UMR 0085 Centre de recherche Val de Loire 37380 Nouzilly Tél: 02.47.42.77.00 Isabelle.Franceschini@tours.inra.fr

Membres du Conseil 2016

Stéphane Gasman (Strasbourg), Serge Luquet (Paris), Sakina Mhaouty-Kodja (Paris), Julie Bakker (Liège), Carole Rovère (Valbonne), Xavier Bonnefont (Montpellier), Alexandre Benani (Dijon), Andrea Messina (Genève), Paolo Giacobini (Lille), Philippe Ciofi (Bordeaux), Laurence Dufourny (Tours), Yves Tillet (Tours), Isabelle Franceschini-Laurent (Tours), Nicolas De Roux (Paris), Nicolas Chartrel (Rouen), Marie-Pierre Moisan (Bordeaux), Joëlle Cohen-Tannoudji (Paris), Valérie Simonneaux (Strasbourg).



Renouvellement du Conseil Scientifique 2017

Un appel à candidature est lancé en vue de renouveler les membres sortants du Conseil Scientifique de la SNE. **A noter que le CS recherche la candidature d'un représentant étudiant (chaque année un étudiant avec un mandat de 2 ans).**

La liste des candidats sera soumise à vos suffrages lors de l'Assemblée Générale 2016. Chaque membre de la SNE peut proposer, dès à présent, et jusqu'au 30 juin 2016 au maximum 3 candidats dont lui-même, en utilisant le coupon ci-dessous.

X -----

Renouvellement des membres du Conseil Scientifique de la SNE

Nom :

Prénoms :

Accepteriez-vous d'être candidat lors de l'élection du tiers sortant 2016 des membres de la SNE ?

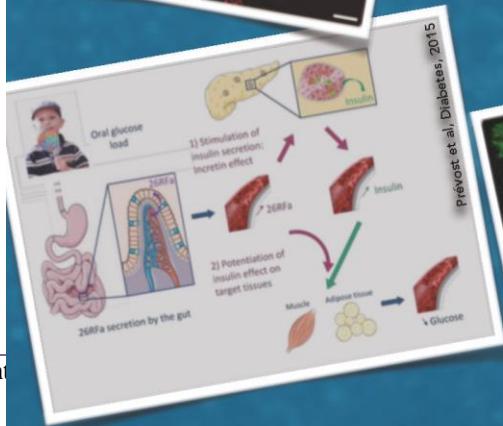
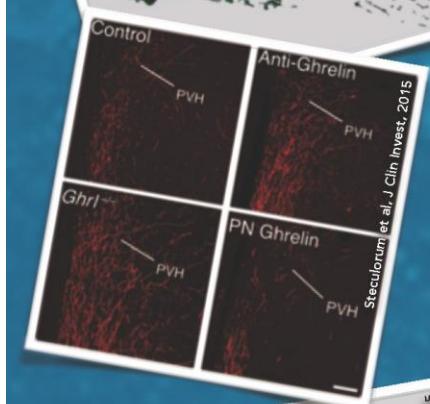
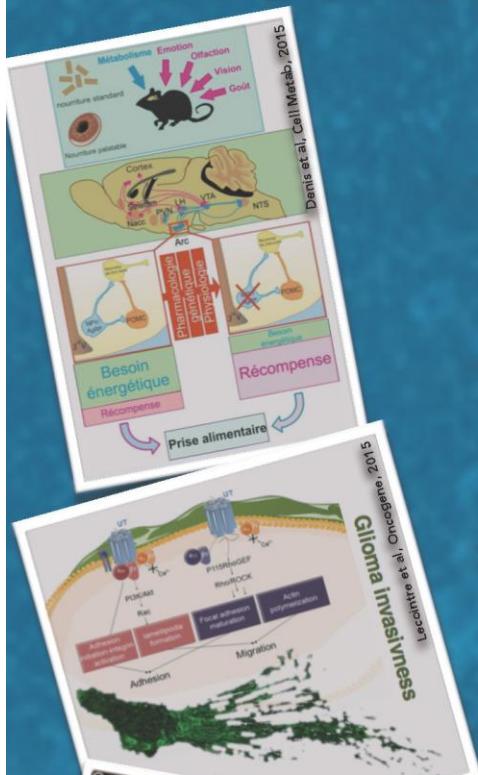
Oui

Non

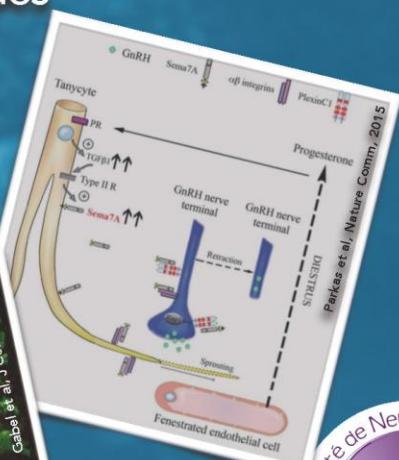
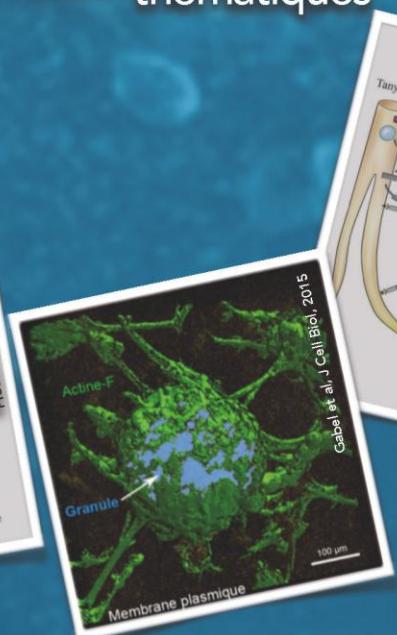
Nom, prénom des autres candidats proposés	Justification (éventuellement)
1.	
2.	
3.	

Adresser le coupon-réponse au Secrétaire Général (mpmoisan@bordeaux.inra.fr)

5 bonnes raisons d'adhérer à la Société de NeuroEndocrinologie



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



Société de Neuroendocrinologie Février 2016
Bulletin d'adhésion

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 :

A..... le..... 2015

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 50 euros pour les statutaires chercheurs et de 35euros pour les étudiants, post-doctorants et ITA. Pour rappel, 50 % de cette somme est déductible de vos impôts. Pour les personnes payant par bons de commandes, la cotisation est de 75 €.

Les nouvelles candidatures sont à envoyer avec le chèque correspondant, à la trésorière:



Carole Rovère

IPMC-CNRS UMR 7275

660 route des Lucioles

Sophia Antipolis

06560 Valbonne

Tél : 04.93.95.77.41

rovere@ipmc.cnrs.fr

Liste des nouveaux membres 2015

ALFAI Caroline (Nouzilly)	FOURRIER Célia (Bordeaux)
ATTALAH Afnan (Paris)	FRANSSEN Delphine (Liège, Belgique)
BAHDOUDI Seyma (Mont Saint Aignan)	GARREL Ghislaine (Paris)
BORIE Amélie (Montpellier)	GAUTIER Célia (Strasbourg)
BUTRUILLE Lucille (Nouzilly)	JEAN Arnaud (Paris)
CANSELL Céline (Aberdeen, Ecosse)	LELOUP Corinne (Dijon)
CAPELA Daphné (Paris)	MANFREDI LAZANO Maria (Cordoba, Espagne)
CASTANON Nathalie (Bordeaux)	NICOLAS Sarah (Valbonne)
CHARVET Caroline (Nouzilly)	NOEL Jacques (Valbonne)
CLASADONTE Jérôme (Lille)	PICOT Marie (Mont Saint Aignan)
COTA Daniela (Bordeaux)	POISSENOT Kévin (Nouzilly)
DARDENTE Hughes (Nouzilly)	RINCEL Marion (Bordeaux)
DARNAUDERY Muriel (Bordeaux)	ROMANI PEREZ Marina (Bordeaux)
DECOURT Caroline (Nouzilly)	SARRET Philippe (Sherbrooke, Canada)
DOMBRET Carlos (Paris)	SHEVCHOUK Oleysa (Liège , Belgique)
FIORAMONTI Xavier (Dijon)	ZARIF Hadi (Valbonne)

Bilan du 40^{ème} Colloque de Lille

«3rd British Society for Neuroendocrinology (BSN)- Société de Neuroendocrinologie (SNE) Joint Meeting »

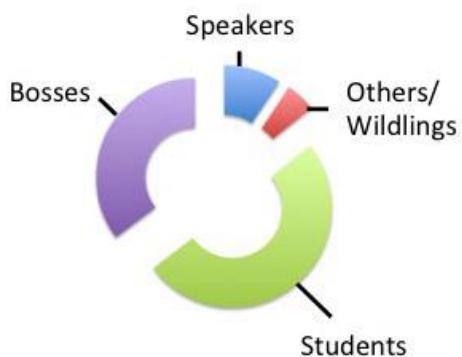
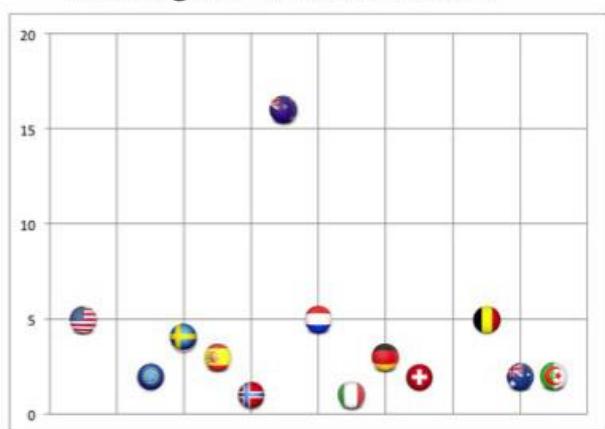
Au nom du comité d'organisation du 40^{ème} Colloque de la Société de Neuroendocrinologie qui s'est tenu les 23-25 septembre 2015 à Lille, je tiens à remercier très chaleureusement l'ensemble des **217 participants** qui ont fait le succès de cette conférence !

Parmi ces participants la moitié était constituée d'étudiants et de chercheurs postdoctorants (cf graphique) et 113 venaient de l'étranger.

Nous avons eu 34 orateurs de symposium et de communication orale répartis comme suit : 12 chercheurs Britanniques, 12 Français, 3 Néozélandais, 3 Néerlandais, 1 Suédoise, 1 Allemande, 1 Américain et 1 Australien et parmi ces symposium *l'Early Stage Researcher Symposium* organisé par les neuroendocrinologues juniors a rencontré un franc succès.

Deux journaux académiques, the *Journal of Neuroendocrinology* et *Nature Reviews Endocrinology*, avaient dépêché des éditeurs et les échanges autour des 106 communications affichées ont été très dynamiques.

Number of participants not working in France or the UK



Je pense que ce colloque a montré la vitalité et le dynamisme de notre discipline qui a, j'en suis convaincu, un bel avenir en France, en Europe et dans le monde.

Vincent Prévot et le comité local d'organisation

Prix Scientifiques 2015

La sélection des candidats, parmi 10 dossiers, par le conseil scientifique de la société de Neuroendocrinologie s'est faite sur des critères de qualité des travaux et de leur publication. Un résumé des travaux de chacune des quatre lauréates est présenté ci-dessous

Les lauréates ont exposé leurs travaux lors du congrès de la Société de Neuroendocrinologie associée à la British Society of Neuroendocrinology qui a réuni 220 participants internationaux à Lille du 23 au 25 septembre 2015. Un symposium dédiés aux jeunes chercheurs primés (Prix SNE et BSN, Prix Servier) ont permis à ces jeunes chercheurs de présenter leurs travaux lors d'une conférence de 20 min.

Un **Prix Jeune Chercheur** attribué au nom de la **Société de Neuroendocrinologie** a été accordé à Cristina Saenz de Miera



Trois **Prix Jeunes Chercheurs** attribués au nom de l'**Institut de Recherche Servier** ont été accordés à Céline Cansell, Sarah Geller et Irene Cimino.



Cristina Sáenz de Miera

Maternal photoperiod programs hypothalamic thyroid hormone deiodinase expression and seasonal reproduction in Siberian hamsters

Mammals perceive seasons via the photoperiodic changes in circulating melatonin and adapt their biological function accordingly. Melatonin acts through a hypothalamic network involving thyroid stimulating hormone subunit β (TSH β) in the *pars tuberalis*, type 2 (Dio2) and 3 (Dio3) thyroid hormone deiodinases in the tanycytes. Maternal melatonin reaches the fetus via the placenta and is known to affect fetal photoperiodic responses. We used pregnant female Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*) placed under long (LP: 16h light (L):8h dark (D)) or short (SP: 8L:16D) photoperiod until pups' weaning to investigate the programming effect of maternal melatonin on the hypothalamic mechanisms regulating seasonal physiology. At weaning, half of the offspring from both groups were transferred to intermediate photoperiod (IP; 14L:10D) and their testicular development and hypothalamic genes expression was studied when the animals were 50 days old. Offspring gestated in SP showed increased testicular development when exposed to IP as compared to the IP exposed animals gestated in LP. In IP exposed animals, TSH expression in the *pars tuberalis* was identical but there was a strong change in the expression of deiodinases only in the SP gestated animals suggesting a profound alteration of the hypothalamic thyroid system by the melatonin signal received during gestation. This alteration appears to affect the expression of glial and proliferation markers and thus the structural plasticity of the mediobasal hypothalamus. Therefore, it is possible that hypothalamic thyroid hormone levels mediate the differential reproductive responses observed in IP via tanycyte and glial structural changes initiated during pregnancy. Our results show that the photoperiod experienced during gestation is able to program the adult offspring hypothalamic gene expression in response to the same melatonin input.

Céline Cansell

Nutritional triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspect of feeding

Central control of feeding behaviour and energy expenditure Research Team, CNRS, Paris-Diderot University, France

Circulating triglycerides (TGs) normally increase after a meal but are altered in pathophysiological conditions, such as obesity. Although TG metabolism in the brain remains poorly understood, several brain structures express enzymes that process TG enriched particles, including mesolimbic structures. For this reason, and because consumption of high-fat diet alters dopamine signaling, we tested the hypothesis that TG might directly target mesolimbic reward circuits to control reward-seeking behaviors. We found that the delivery of small amounts of TG to the brain through the carotid artery rapidly reduced both spontaneous and amphetamine-induced locomotion, abolished preference for palatable food and reduced the motivation to engage in food-seeking behavior. Conversely, targeted disruption of the TG-hydrolyzing enzyme lipoprotein lipase specifically in the nucleus accumbens increased palatable food preference and food-seeking behavior. Finally, prolonged TG perfusion resulted in a return to normal palatable food preference despite continued locomotor suppression, suggesting that adaptive mechanisms occur. These findings reveal new mechanisms by which dietary fat alter mesolimbic circuit function and reward seeking.

Sarah Geller

Hypothalamic astrocytes possess a higher glycolytic phenotype compare to cortical astrocytes: A potential role in the regulation of energy balance and reproduction function

Department of Physiology, University of Lausanne, Switzerland

The ability of the hypothalamus to detect changes in plasma glucose concentration is critical for the regulation of energy balance and impact the regulation of reproduction function. Among the mechanisms involved in hypothalamic glucosensing, a metabolic interaction between glial cells and neurons via lactate transfer has been proposed. Unlike for cortex, the astrocyte-neuron lactate shuttle and its regulation has not been thoroughly characterized in the hypothalamus. Knowing that hypothalamus and cortex have different functions, one may wonder whether the degree of glycolytic metabolism and the metabolic response of hypothalamic glial cells are the same than cortical astrocytes. Indeed, previous studies have revealed differences for other metabolic pathways (e.g. glutamate metabolism, long-chain fatty acid metabolism) between hypothalamic and cortical astrocytes. The aim of this project is to characterize and compare glycolytic metabolism and its regulation in hypothalamic astrocytes relative to cortical astrocytes in mouse primary cultures. By biochemical analysis, we highlighted that, over time, hypothalamic astrocytes consume more glucose and release more lactate than cortical astrocytes in basal condition. Furthermore, qPCR, Western blot and immunochemistry analysis showed that expression of key actors involved in cellular metabolism (such as transporters isoform of glucose and monocarboxylates, the enzymes isoform of hexokinase and pyruvate kinase) differs between hypothalamic and cortical astrocytes. Our data show that higher glycolytic phenotype of hypothalamic astrocytes would be pyruvate kinase (PKM2) /monocarboxylate transporter MCT4 signaling dependent. Indeed, our results revealed that PKM2 enzyme translocated more in hypothalamic astrocytes nuclei as compared to cortical cells. Thus, this enzyme acts as a transcriptional factor which regulates the expression of glycolytic metabolism actors. In an interesting manner, our results also showed that the regulation of the metabolism of these two types of astrocytes differs. In contrast to cortical astrocytes, exposure to glutamate did not enhance glucose utilization and lactate production in hypothalamic astrocytes. This study suggests that hypothalamic astrocytes possess a different metabolic phenotype compared to cortical astrocytes, a characteristic which could take part in the specific sensitivity of the hypothalamus to fuel sensing.

Irene Cimino

Novel Role for Anti-Müllerian Hormone in the Regulation of GnRH Neuron Excitability and Hormone Secretion

Inserm, University of Lille, France

Anti-Müllerian hormone (AMH) plays crucial roles in sexual differentiation and gonadal functions. However, the possible extra-gonadal effects of AMH on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remain unexplored. Here we demonstrate that a significant subset of GnRH neurons both in mice and humans express the AMH receptor, and that AMH potently activates the GnRH neuron firing in mice. Combining *in vivo* and *in vitro* experiments, we show that AMH increases GnRH-dependent LH pulsatility and secretion, strengthening the notion of a central action of AMH on GnRH neurons. Increased LH pulsatility is an important pathophysiological feature in many cases of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), the most common cause of female infertility, in which circulating AMH levels are also often elevated. However, the origin of this dysregulation remains unknown. Our findings suggest that AMH-dependent regulation of GnRH release could be critically involved in the pathophysiology of fertility and could hold therapeutic potential for treating PCOS.

Lecture Jacques Benoît

Early life stress: always bad news?

Marian Joëls, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, The Netherlands



Adverse conditions early in life present a serious risk factor for the development of psychopathology in adulthood, especially in genetically vulnerable individuals (Heim et al., 2008). As an example, we recently studied the relation between early life conditions and scores on the Beck Depression Inventory in a population of young adults (age 18-25) without overt psychiatric problems (Vinkers et al., 2014). A very strong correlation between the two parameters was apparent, both in the discovery and a (older) replication cohort. A composite cumulative stress index composed of early life trauma, number of life events and daily hassles was significantly associated with depression both in the discovery and replication sample, especially in those individuals with high levels of trait neuroticism.

Several animal models were developed to study the effects of early life adversity under highly controlled conditions, the latter with respect to the genetic background and environmental circumstances. One such model makes use of natural variations in the interaction of the dam with her litter (Zhang et al., 2013). There is a wide range in the amount of licking and grooming dams bestow on their litter, as well as the degree of arched-back nursing. It was shown that pups from mothers displaying a low (as opposed to a high) degree of licking-grooming behavior and arched-back nursing have relatively low expression of corticosteroid receptors in the hippocampus, less efficient negative feedback of their hormonal stress response, as well as a low degree of structural plasticity in the hippocampus (Zhang et al., 2013). We showed that hippocampal functional plasticity in these pups from low (compared to high) licking-grooming mothers is also impaired (Champagne et al., 2008). There even appears to be a significant correlation between the amount of licking-grooming received by individual pups from their mother and the adult hippocampal glucocorticoid receptor expression and ability to induce synaptic plasticity (Van Hasselt et al., 2012). Results from other studies are largely in line with these examples, showing that early life adverse conditions generally increase anxiety, impair higher cognitive functions and reduce the ability for structural and functional plasticity in adulthood (Loi et al., 2016).

Yet, early adversity does not invariably lead to a negative outcome later in life. Firstly, the consequences of early life adversity appear to differ greatly between male and female subjects. In rodents, females particularly show aberrant function in tests probing depressive-like behavior, stressful learning (like fear conditioning), anxiety related behavior and less so in social behavior or non-stressful hippocampal dependent learning (overview in Loi et al., 2016). This contrasts with males who besides deficits in depressive-like behavior

also show impaired non-stressful hippocampal dependent learning, and to a lesser degree in stressful learning, social behavior and anxiety related behavior. Interestingly, male rodents overall show a stronger behavioral phenotype after early life stress than females (Loi et al., 2016), which is somewhat unexpected given the higher prevalence of psychopathology in women.

A second factor determining the outcome of early life adversity is the context under which behavioral performance is tested in adulthood. While (male) offspring of low compared to high licking-grooming mothers showed impaired non-stressful contextual learning in adulthood, they outperformed the high licking-grooming offspring when tested for contextual memory under stressful conditions (Champagne et al., 2008). A highly similar pattern was observed in adult male rats who had been separated from their mother for 24h at postnatal day 3 (Oomen et al., 2010). In both models, hippocampal synaptic plasticity mirrored the behavioral pattern. Thus, adverse early life conditions were associated with poor long-term potentiation (in the CA1 region and dentate gyrus) when corticosterone levels were low, but when stress hormone levels were raised long-term potentiation was highly efficient; the opposite pattern was observed in the adults who grew up under more favorable conditions. This led to the hypothesis that early life circumstances have an influence on brain development such that the brain is optimally prepared for comparable (matching) conditions later in life. Only when early life and adult conditions do not match, a situation of increased vulnerability to psychopathology results. This idea –known as the match-mismatch hypothesis (Champagne et al., 2009; Nederhof and Schmidt, 2012)- has recently found support in human literature too (Nederhof et al., 2014).

A final consideration is the importance of genetic background. We concentrated on the mineralocorticoid receptor (MR), to which corticosteroids bind with high affinity. This receptor has multiple single nucleotide polymorphisms. Two of these (rs5522 and rs2070951) are in linkage disequilibrium and inherited as haplotypes (Derijk et al., 2006). Haplotype 2 was shown, *in vitro*, to result in high MR transcriptional activity and relatively high MR expression. Klok et al (2011) reported that MR haplotype 2 is associated with higher dispositional optimism, less rumination and reduced thoughts of hopelessness, at least in women. Furthermore, haplotype 2 was found to moderate the relationship between childhood maltreatment and depressive symptoms in a sex-dependent manner (Vinkers et al., 2015). Thus, female haplotype 2 carriers were relatively protected from depressive symptoms in the face of multiple life events, whereas the opposite was observed in men. Preliminary observations in rodents confirm that high MR expression levels may protect against behavioral deficits resulting from adverse early life conditions (Kanatsou et al., unpublished observation), but this awaits further investigation.

All in all, early life stress is generally considered to be a risk factors for later life cognitive performance. The net result, however, is sex-dependent, depends on the context in which the individual has to perform and is moderated by genetic background. The developmental period between the occurrence of adverse situations in early life on the one hand and the manifestation of behavioral deficits on the other hand provides a window for interventions. The efficacy and mechanism of such interventions might yield new leads to curtail negative outcome after early life adversity.

References

- Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, de Kloet ER, Joëls M, Krugers H (2008) Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J Neurosci* 28: 6037-45
- Champagne DL, de Kloet ER, Joëls M (2009) Fundamental aspects of the impact of glucocorticoids on the (immature) brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14:136-42.
- DeRijk RH, Wüst S, Meijer OC, Zennaro MC, Federenko IS, Hellhammer DH, Giacchetti G, Vreugdenhil E, Zitman FG, de Kloet ER (2006) A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5083-9
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008) The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33: 693-710
- Klok MD, Giltay EJ, van der Does AJ, Geleijnse JM, Antypa N, Penninx BW, de Geus EJ, Willemsen G, Boomsma DI, van Leeuwen N, Zitman FG, de Kloet ER, DeRijk RH (2011) A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Transl Psychiatry* 1: e62
- Loi M, Mossink JC, Meerhoff GF, Den Blaauwen JL, Lucassen PJ, Joëls M (2016) Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neuroscience* in press.
- Nederhof E, Schmidt MV (2012) Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiol Behav* 106: 691-700
- Nederhof E, Ormel J, Oldehinkel AJ (2014) Mismatch or cumulative stress: the pathway to depression is conditional on attention style. *Psychol Sci.* 25:684-92.
- Oomen CA, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, van Hasselt FN, Manders EM, Joëls M, Lucassen PJ, Krugers H (2010) Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *J Neurosci.* 30: 6635-45
- Van Hasselt FN, Cornelisse S, Zhang TY, Meaney MJ, Velzing EH, Krugers HJ, Joëls M (2012) Adult hippocampal glucocorticoid receptor expression and dentate synaptic plasticity correlate with maternal care received by individuals early in life. *Hippocampus* 22:255-66.
- Vinkers CH, Joëls M, Milaneschi Y, Kahn RS, Penninx BW, Boks MP (2014) Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism. *Depress Anxiety* 31:737-45.
- Vinkers CH, Joëls M, Milaneschi Y, Gerritsen L, Kahn RS, Penninx BW, Boks MP (2015) Mineralocorticoid receptor haplotypes sex-dependently moderate depression susceptibility following childhood maltreatment. *Psychoneuroendocrinology* 54:90-102.
- Zhang TY, Labonté B, Wen XL, Turecki G, Meaney MJ (2013) Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans. *Neuropsychopharmacology* 38:111-23.

41^e COLLOQUE DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROENDOCRINOLOGIE 5^e COLLOQUE FRANCO-QUÉBÉCOIS



CORTE, 5-8 octobre 2016
Université de Corse Pasquale Paoli



©2012 Paul-François GREANI.
Tous droits réservés.



PROGRAMME PRELIMINAIRE DU 41^{ème} COLLOQUE DE LA SNE CORTE

Colloque commun avec le Québec

Mercredi 5 Octobre 2016 au Samedi 8 Octobre 2016

Mercredi 5/10/16 Après-midi :

14h00-19h00 : Inscriptions

14h00-17h00 : Réunion du bureau de la SNE

19h00-20h00 : Conférence grand public (en collaboration avec le Centre Culturel Universitaire) par le Pr Patrice Debré (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, INSERM U1135, Paris, France)
« Le microbiote : un organe oublié essentiel à la vie de l'homme »

20h-21h00 : Réception de bienvenue (cocktail/buffet)

Jeudi 6/10/16 :

8h30-9h00 : Introduction (Président de l'Université, représentants des institutions, Présidente de la SNE, organisateurs....)

9h00-10h00 : Conférence plénière Jacques Benoit donnée par le Pr Denis Richard (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Canada)

« Circuits cérébraux et mécanismes de l'homéostasie énergétique dans l'obésité »

10h00-10h30 : Pause-café

10h30-12h30 : Symposium 1

Interactions autoimmunes : rôle clé des chimiokines dans l'inflammation, des effets bénéfiques aux effets délétères (Modérateurs : Annabelle Réaux-Le Goazigo et Carole Rovère)

12h30-14h00 : Repas

14h00-16h00 : Symposium 2

Effecteurs moléculaires de la neuromodulation de la douleur (Modérateurs : Philippe Sarret et Jacques Noël)

16h00-18h00 : 1^{ère} séance de posters + café

18h00-19h30 : Session « Take-home messages » (18 présentations de 3 min + 2 min questions).

Ou session communications orales : 6 présentations orales de jeunes chercheurs (10 min + 5 min discussion), 3 québécois et 3 français.

Cette session pourrait être gérée par les jeunes, doctorants et post-doctorants en tant que modérateurs.

Soirée libre

Vendredi 7/10/16 :

8h00-10h00 : Symposium 3

Rythmes circadiens hormonaux : de leur conception à leurs implications en physiologie et pathologie humaines
(Modérateurs : Anne-Marie François Bellan et Etienne Challet)

10h00-10h15 : Pause-café

10h15-11h15 : Assemblée générale

11h15-13h00 : 2^{ème} session de posters et buffet

13h00-15h00 : Symposium 4

Perturbation neuro-endocrinienne : Enjeux et mécanismes (Modérateurs : Sakina Mhaouty-Kodja et Olivier Kah)

A partir de 15h :

Activités ludiques au choix :

1) Visite du musée de la Corse, commentée par la directrice du musée et un Professeur d'histoire de l'Université de Corte.

2) Ballade dans la vallée du Tavignanu (départ à pied de Corte, encadrée par des étudiants du STAPS).

20h30 : Banquet de gala à l'Auberge de la Restonica (discours, remise des prix posters et communications orales...)

Samedi 8/10/16

8h30-9h30 : Symposium 5

Régulation de la sécrétion neuroendocrine (Modérateurs : Maité Montero et Stéphane Gasman)

10h30-10h45 : Pause-café

10h45-11h45 : Conférence plénière Claude Fortier donnée par le Dr Olivier Kah (UMR CNRS 6026, Université de Rennes, France)

« A la recherche de l'aromatase cérébrale »

11h45-13h15 : Prix SNE-Servier

13h15-13h30 : Conclusions

Prix pour les jeunes :

La SNE pourra proposer des bourses d'études de 500€ pour les étudiants grâce à la Fondation Obélisque.

1 Prix SNE : 1000 euros

3 prix SERVIER : 3000 euros (3 X 1000 euros)

Inscriptions :

Montant de l'inscription (inclus les repas de midi et le banquet).

	Jusqu'au 30 Avril 2016	Du 1 ^{er} Mai au 31 Mai 2016	Du 31 Mai au 5 Octobre 2016
Académique membre SNE	280 €	350 €	500 €
Académique NON membre SNE	330 €	400 €	550 €
Etudiant	150 €	190 €	270 €
Industriel	350 €	440 €	600 €
Accompagnateur	40 €	50 €	70 €

Inscription obligatoire au transport par autocar (AR aéroport de Bastia-Corte) 10 euros.

Prix Scientifiques 2016

Quatre prix scientifiques de **1000 euros** (dont 1 prix de la SNE et 3 prix attribués par l’Institut de Recherche Servier) seront distribués à de jeunes chercheurs lors du prochain colloque de la SNE qui se déroulera à Corté du 5 au 8 octobre 2016 (<http://sne-corte2016.sciencesconf.org>). Les dossiers de candidatures sont à adresser avant le 13 mai 2016 au secrétariat de la SNE à mpmoisan@bordeaux.inra.fr sous la forme d’un fichier PDF unique. Les candidatures retenues seront annoncées au plus tard le 3 juin 2016.

Conditions de candidature :

- ◆ Être âgé(e) de moins de 35 ans
- ◆ Être membre de la SNE ou faire acte de candidature avant le 13 mai 2016
- ◆ Préparer un résumé pour le colloque de Corté (<http://sne-corte2016.sciencesconf.org>) et accepter de présenter une communication orale si votre candidature est retenue
- ◆ Soumettre, pour le lauréat du Prix de la SNE, un article de revue à Journal of Neuroendocrinology sur les travaux présentés. Cette soumission doit avoir lieu dans les 6 mois suivant l’attribution du Prix
- ◆ Envoyer par courrier électronique au Secrétaire Général un document PDF unique contenant :
 - le formulaire de candidature, signé par le candidat et le Directeur de thèse, ou le Directeur du laboratoire de post-doctorat
 - 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 qui sera soumis au colloque de Corté.

Informations :

<https://www6.inra.fr/societeneuroendocrino/Fonctionnement/Les-Prix>

Bourses d'étude 2016

La SNE proposera jusqu'à 20 bourses d'étude, d'un montant de 500 euros chacune, à des membres de la SNE étudiants en thèse ou des chercheurs âgés de moins de 35 ans en formation post-doctorale pour leur permettre de participer au prochain colloque de la SNE qui se déroulera à Corté du 5 au 8 octobre 2016 (<http://sne-corte2016.sciencesconf.org>). Ces bourses sont possibles grâce au support que la Fondation Obélisque France apporte à la SNE. Les bourses seront **accordées après sélection par les membres du Conseil Scientifique de la SNE**. Les candidatures sont à adresser avant le 13 mai 2016 au secrétariat de la SNE (mpmoisan@bordeaux.inra.fr) sous la forme d'un fichier PDF unique de 3 pages maximum. Les candidatures comprendront un curriculum vitae, une attestation du chef de laboratoire certifiant le statut du candidat et son autorisation à participer au 41^{ème} colloque de la SNE, un engagement à présenter une communication (orale ou affichée, *donner titre provisoire ou définitif*) et une inscription à la SNE si cela n'est déjà fait. Les candidatures retenues seront annoncées au plus tard le 3 juin 2016.

Informations à inclure dans le CV pour les demandes de Bourses d'étude:

- Formations diplômantes (Diplômes et années d'obtention, établissements)
- Autres formations
- Expériences en laboratoire de recherche
- Expériences d'enseignement
- Liste des articles
- Liste des présentations à des colloques
- Prix et bourses obtenus
- Divers (responsabilités, associations, etc...)

Annonces de prochains congrès

- **24-25 mai 2016 à TOURS:** Journées thématiques de la Société des Neurosciences avec un symposium complet et une conférence plénière sur la plasticité des systèmes neuroendocriniens.

Le programme et les modalités d'inscriptions sont sur le site:

<http://www.neurosciences.asso.fr/V2/colloques//JT16/index.php?sub=10>



- **18-21 septembre 2017 à DIJON :** 42^{ème} Colloque de la Société de Neuroendocrinologie



- **15-18 Juillet 2018:** Congrès International de Neuroendocrinologie à Toronto (Canada)



IN MEMORIAM

Professor Michel L. Aubert
(1940 – 2015)

After a long and courageous struggle against cardiovascular problems for 10 years, Professor Michel-Aubert passed away on 13 July 2015.

Although Michel was at the beginning of his career a biochemist, he played an important role as a biologist in paediatric endocrinology and developmental endocrinology in Switzerland, Europe and the rest of the world, and is well known to many ESPE members for his remarkable scientific achievements, as well as for his enthusiastic, imaginative personality.



Michel was born in Lausanne (Switzerland), went to College in La Chaux de Fonds, and studied biochemistry from 1960 to 1965 at the School of Chemistry and Biochemistry, Swiss Institute of Technology in Lausanne and Zürich. In April 1965, he received a Master Degree in Chemistry and Biochemistry at the Federal Polytechnic School of Zürich.

From 1965 to 1971 he was a trainee, then became Research Fellow at the Institute of Clinical Biochemistry, Department of Internal Medicine, University of Lausanne School of Medicine (Prof. A. Vannotti et J.P. Felber) where he defended in May 1970 his Ph.D. thesis

in Biochemistry. The research theme was on radioimmunoassays of polypeptide hormones in plasma, and the critical evaluation of the different steps of the assays and finally their application in clinical endocrinology and gynaecology.

From 1971 to 1975 he went to San Francisco as a Postdoctoral Research Fellow in the Paediatric Endocrine Unit, Department of Paediatrics, University of California, San Francisco, USA (Profs. Melwin M. Grumbach et Selna L. Kaplan). There, he made collaborative studies with Profs. C.H. Li, "Hormone Research Laboratory", and W.F. Ganong, Department of Physiology, University of California, San Francisco on Growth Hormone molecular conformation and activity in radioreceptor assay and radioimmunoassay. At the same time, he developed his interest in developmental endocrinology as shown by his numerous publications on the ontogenesis of human foetal pituitary hormones and hypothalamic factors. During this period, he became also Consultant at the "National Pituitary Agency" (Baltimore, Maryland, USA).

In 1975, Michel Aubert returned to Switzerland as Research Associate at the Division of Biology of Growth and Reproduction, Department of Paediatrics, University of Geneva School of Medicine. In 1977, he received his "*Privat-Docent*". The same year, he became Lecturer at the Department of Biochemistry, University of Geneva School of Sciences. In 1979, he received the Bizot Prize of the University of Geneva for his research. In 1987, he was appointed Associate Professor, at the Department of Paediatrics, University of Geneva School of Medicine.

Michel Aubert created and developed the basic research laboratory of the Division of Biology of Growth and Reproduction where was trained a very large number of biologists and fellows. His research themes were the neuroendocrine aspects of growth and development, the neuroendocrine regulation of feeding, intrauterine growth retardation and the "Programming" hypothesis. However, his main research topic remained the control of sexual maturation in rats, studying the ontogeny from foetal to adult life of hypothalamic GnRH and pituitary GnRH

receptors, their effects on gonadotropins secretion, their number and activity modification after castration and replacement therapy. Michel Aubert participated intensively in the studies of measurement of GnRH and melatonin and their metabolites in biological fluids, of the role of melatonin and circadian rhythms in the control of the onset of sexual maturation in the rat, in the oestrous cycles of female rats as well as in humans. Furthermore, Michel Aubert studied the role of GRF, Growth hormone, IGF-1, opiates, NPY, leptin, nutrition and fasting on the sexual maturation of the rat and the possible role of these hormones and factors on the development of obesity, in relation to the programming hypothesis.

Although he retired officially in 2005 from the University of Geneva, Michel Aubert was asked by the National Scientific Research Foundation to develop in the Division of Development and Growth of the Department of Paediatrics a new research programme in the rat in relation with the National Research Programme 50 entitled “Endocrine Disruptors: Importance for human beings, animals, and ecosystems”. He studied the prenatal effects of low caloric diet, nicotine and Bisphenol A on the islet cells, adipogenesis, neonatal brain metabolism and development, as well as sexual maturation. His last very original research was the study of a botulinum toxin-derived targeted secretion inhibitor that downregulates the GH/IGF1 axis, which might be of clinical relevance for the treatment of GH hypersecretion syndromes.

Michel has been an active and faithful member of ESPE, having been a member of the ESPE committee as treasurer of the Society from 1983 to 1993. In addition, he has participated in numerous Summer Schools. He received the ESPE Research Award in 1997 on his work on the sexual maturation of the rat: “The search for a neuromodulator that controls the onset of puberty”. He was a pioneer member as chairman of the organising Committee of the 1st Joint Meeting of LWPES and ESPE in Geneva in 1981. He was furthermore a constant leader in the organization of several international meetings on puberty and developmental endocrinology and was able to create several collaborative research studies around the world. He was also a member of several Swiss and international societies like the Swiss Endocrine Society, the Endocrine Society (USA), the Swiss Society for biochemistry, the Swiss Neuroscience Association, the Société de Neuroendocrinologie expérimentale (France).

In addition, Michel Aubert was very concerned about human and animal ethics and acted from 1989 to 2005 as chairman of the Ethical Committee for Human Experimentation of the Department of Paediatrics and Obstetrics and Gynaecology of the Medical School of Geneva.

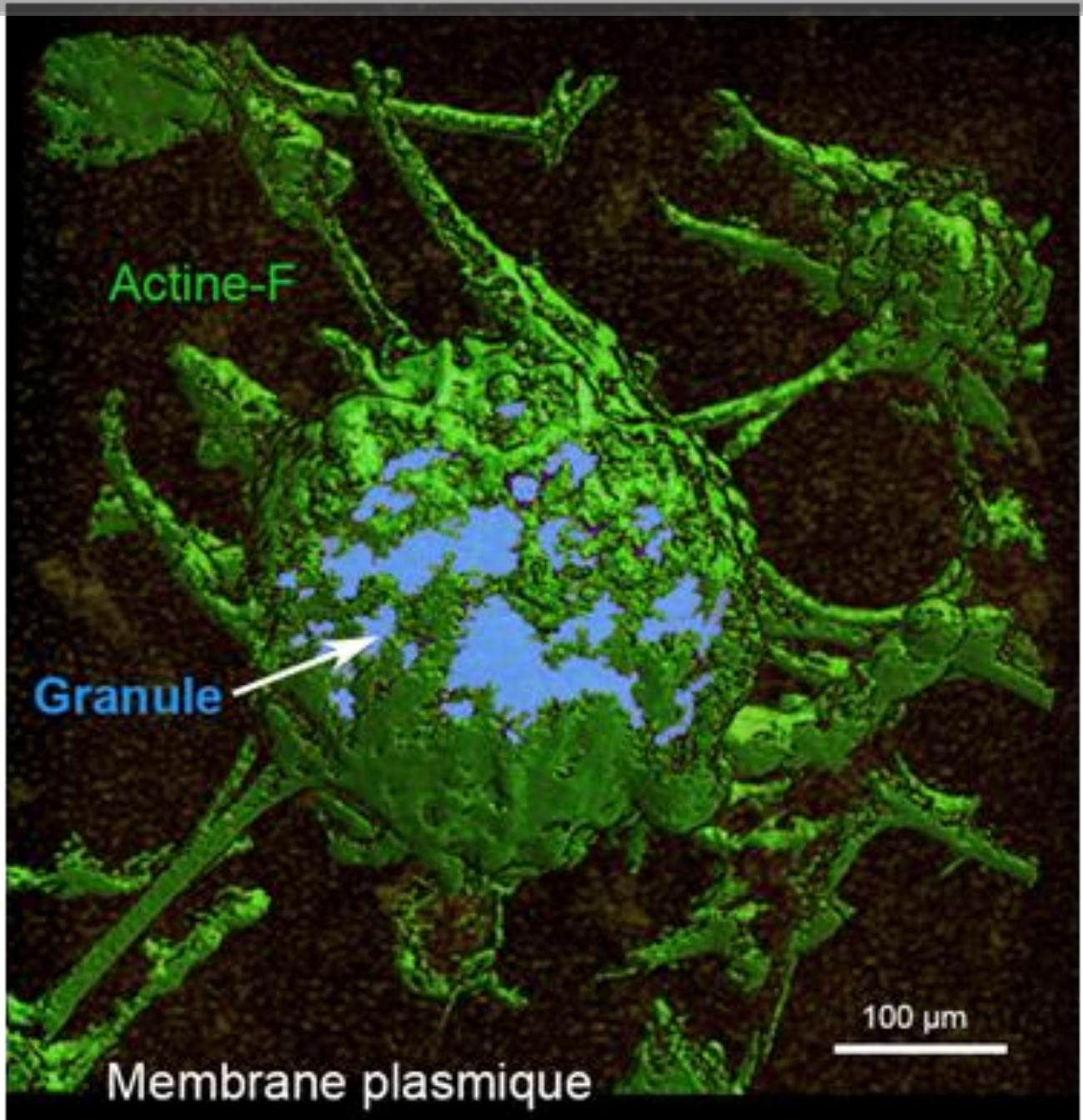
Besides the remarkable achievements of his career, Michel raised a family of three children with his wife Monique who supported him with devotion. Michel played violoncello and was an excellent horse rider who won several jumping contests. He showed himself an excellent grand-father of four grand-children.

All his colleagues, fellows, trainees who had the privilege of doing research under the supervision of Michel Aubert recognise his dedication to paediatric and developmental endocrinology, his modesty, rigor in his thinking, exigency in the analysis of the results of experiments, and precision in his teaching. They will long remember his scientific contributions and personality.

We wish Monique Aubert, her children and grand-children all the strength necessary to deal with the loss of such a husband, father and grand-father.

Pierre C. Sizonenko

SNE Currents 2015



A summary of
breakthroughs in
French
Neuroendocrinology
in 2015

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

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

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

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

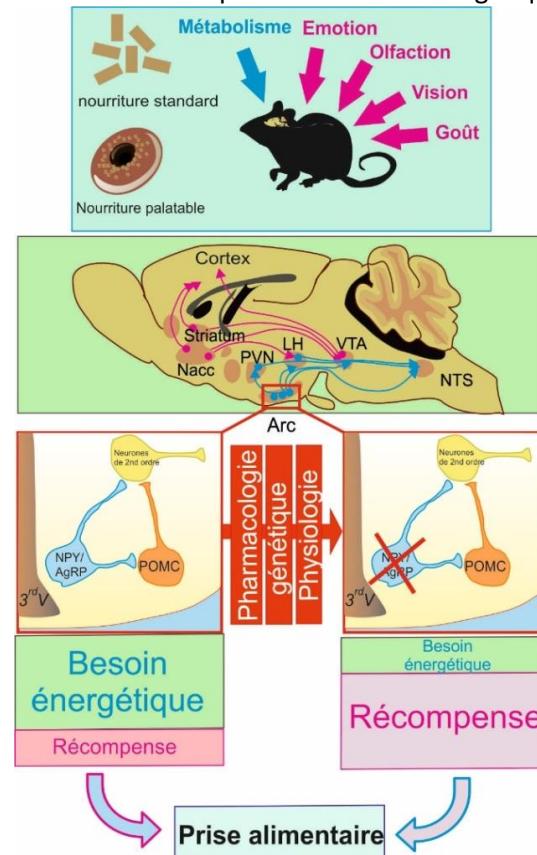
VTA : aire tegmentale ventral-siège des neurones dopaminergiques ; Striatum et noyaux accumbens (Nacc) : siège de l'action de la dopamine libérée

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

Feeding: a subtle balance between needs and pleasure

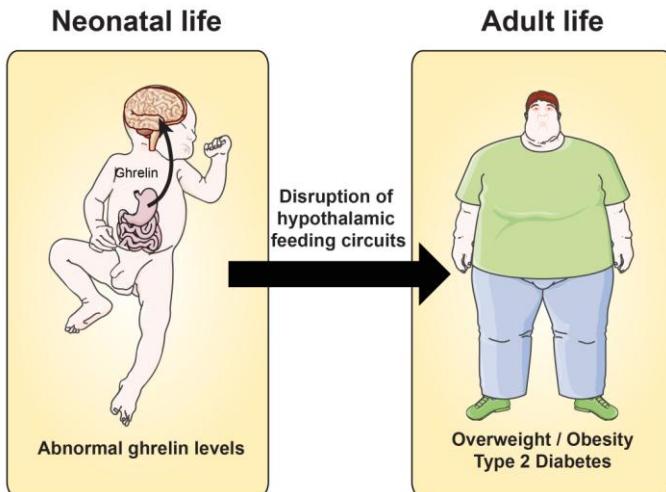
Feeding behavior is regulated at the central level by dedicated neuronal network that integrates both energy demands (blue) and the reward associated with food (pink). Arcuate (Arc) neurons are activated by energy deprivation and secrete 2 orexigenic peptide neuropeptide (NPY) and Agouti related peptide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

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



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

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



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

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

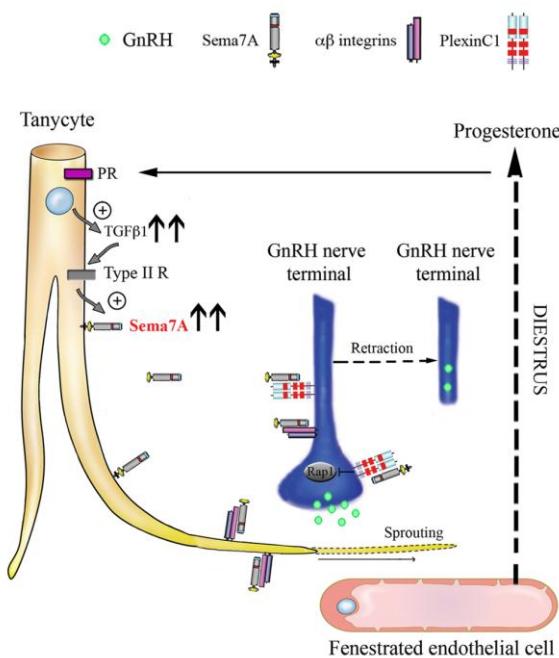
Link Between Hunger Hormone Ghrelin in Infancy and Lifelong Obesity Risk

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

Un nouveau rôle pour les facteurs gliaux de guidance dans la fertilité.

La fonction de reproduction est contrôlée par une poignée de neurones qui sécrètent de manière rythmique la GnRH (ou gonadolibérine) dans la circulation porte hypophysaire au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus. Chez l'adulte, les terminaisons neuroendocrines à GnRH sont périodiquement encapsulées dans des manchons gliaux émanant d'épendymocytes particuliers appelés tanocytes. La fonction de ces remaniements morphologiques périodiques et la nature des mécanismes qui les sous-tendent sont encore peu connues. Nous montrons dans cette étude que l'expression de sémaphorine 7A (Sema7A), une protéine de guidance, varie au cours du cycle oestral dans les tanocytes de l'éminence médiane. Elle est maximale l'après midi du Diestrus II, stade du cycle oestral où le recouvrement des terminaisons nerveuses à GnRH par les pieds tanycytaires est maximal et la sécrétion de GnRH minimale. Les résultats montrent que la sécrétion de Sema7A par les tanocytes est stimulée par les taux élevés de progesterone durant la phase lutéale. Ce facteur chimiotrope d'origine glial provoque la rétraction des axones à GnRH en agissant sur son récepteur Plexin C1 et stimule la croissance des pieds tanycytaires via l'activation des intégrines bêta 1. Cet effet cumulé de la Sema7A tanycytaire a pour conséquence de rendre inaccessible l'espace péricapillaire aux neurones à GnRH. Une combinaison

d'approches génétiques *in vivo* montre que cette plasticité des interactions neurone-glie dans l'hypothalamus joue un rôle clé dans le contrôle de la sécrétion de GnRH au cours du cycle oestral et la fertilité. Cette étude démontre pour la première fois le rôle fondamental que jouent les tanocytes dans ce processus et pourrait avoir des retombées cliniques dans le domaine de la fertilité et de la contraception.



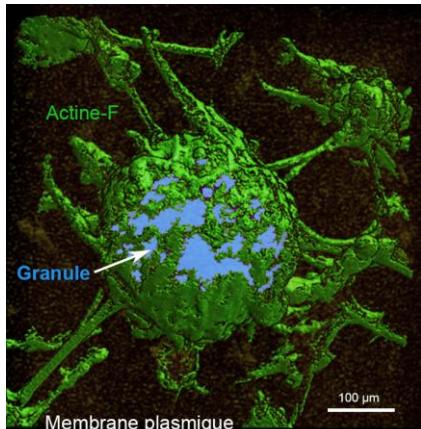
Semaphorin7A Regulates Neuroglial Plasticity in the Adult Hypothalamic Median Eminence.

Parkash J., Messina A., Langlet F., Cimino I., Loyens A., Mazur D., Gallet S., Balland E., Malone S.A., Pralong F., Cagnoni G., Schellino R., De Marchis S., Mazzone M., Pasterkamp R.J., Tamagnone L., Prevot V. and Giacobini P. (2015) *Nature Communications* 6:6385. doi: 10.1038/ncomms7385.

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

Reproductive competence in mammals depends on the projection of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons to the hypothalamic median eminence (ME) and the timely release of GnRH into the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In adult rodents, GnRH neurons and the specialized glial cells named tanocytes periodically undergo cytoskeletal plasticity. However, the mechanisms that regulate this plasticity are still largely unknown. Here we show that in the ME, the tanycytic expression of a guidance protein, named Semaphorin 7A (Sema7A), varies as a function of the fluctuating levels of gonadal steroids during the estrous cycle, being maximal in the afternoon of diestrus II, when GnRH secretion into the portal circulation is low. This work shows that Sema7A, released by hypothalamic tanocytes under the control of circulating progesterone, cyclically induces GnRH neurons to retract their terminals away from the pericapillary space through PlexinC1 signalling and concomitantly promotes tanycytic end-feet expansion via Integrin beta-1 (Itgb1) activation, making the pericapillary space inaccessible to GnRH nerve terminals. This mechanism regulates neuropeptide release at key stages of the ovarian cycle and the results contained in this study uncover a hitherto unknown physiological role for tanocytes in the central control of fertility. The outcome of this study could be of clinical relevance and may pave the way for the development of new treatment strategies in the central loss of reproductive competence in some human syndromes and/or of new contraceptive strategies.

Actine et annexine A2 : Partenaires essentiels de la sécrétion neuroendocrine



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

L'annexine A2 est l'une des premières protéines identifiées au niveau des sites d'exocytose dans les cellules chromaffines. Elle lie deux acteurs majeurs de l'exocytose, l'actine et les phospholipides pour organiser des domaines lipidiques au sein de la membrane plasmique. La tomographie électronique associée à la mesure de l'exocytose sur cellule unique par ampérométrie

montre que la formation de domaines lipidiques au niveau des sites d'exocytose nécessite la fasciculation par l'annexine A2 de filaments d'actine pour former des torons d'actine reliant le granule à la membrane plasmique. Ces faisceaux d'actine participent directement au recrutement et à la fusion des granules à la membrane plasmique. La représentation tridimensionnelle de ces structures d'actine formées par l'annexine A2 au niveau des sites d'exocytose représente une avancée majeure dans la compréhension du mécanisme de la sécrétion neuroendocrine.

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

Actin and Annexin A2: Essential Partners of Neuroendocrine Secretion

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

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

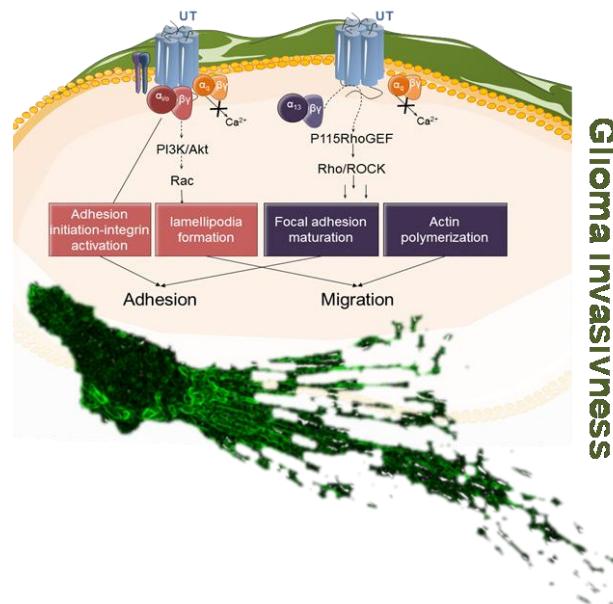
Société de Neuroendocrinologie Février 2016

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

Les glioblastomes sont les tumeurs primaires les plus agressives du cerveau chez l'adulte. Le pronostic sombre est principalement lié au potentiel angiogénique majeur et au caractère hautement invasif des glioblastomes. En effet, les cellules astrogiales tumorales envahissent le parenchyme cérébral en réponse à des facteurs chimiotactiques tels que les facteurs de croissance, mais aussi des chimiokines, des cytokines et des peptides vasoactif/neuroendocrine capables d'activer des récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs). Parmi ces peptides, l'urotensine II (UII), probablement le plus puissant peptide vasoactif, agit *via* l'activation d'un membre de la famille des GPCRs, le récepteur UT, un récepteur longtemps considéré comme une cible prometteuse pour traiter des pathologies vasculaire et neuroendocrine. Nous avons ainsi caractérisé que les composants du système urotensinergique, l'UII et l'UT, sont largement exprimés dans les gliomes. Au cours des mécanismes chimiotactiques migratoires des cellules de gliome, le récepteur UT de haute affinité est spécifiquement pré-couplé à la protéine G_i , peut être activé par de faibles concentrations d'UII sous forme de gradient, et de fait active un couplage $G_{i/o}$ d'une manière très efficace, ce qui entraîne la formation de protrusion/lamellipodes *via* les voies PI3K/PIP₃ et Rac/Cdc42. En revanche, la protéine G_{13} , distribuée de façon aléatoire dans la cellule, peut être recrutée de manière transitoire pour solliciter la voie Rho/ROCK

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

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



Glioma invasiveness

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

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

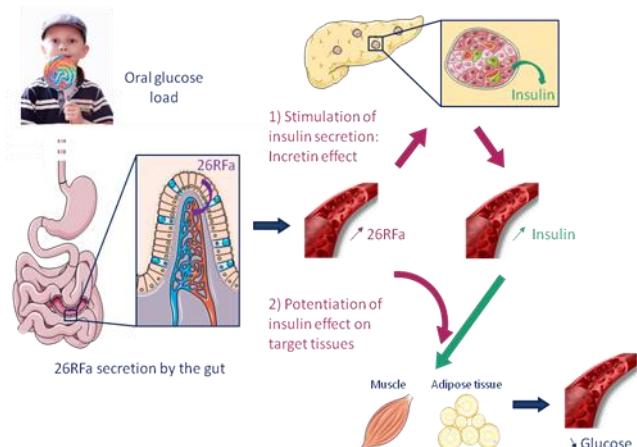
The urotensin II neuropeptide receptor tunes signaling and invasive responses of astrogloma cells

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

Découverte d'une nouvelle incrétine : le neuropeptide 26Rfa

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

du 26Rfa, le GPR103, est exprimé par les cellules β pancréatiques, et que l'activation du GPR103 par le 26Rfa provoque une augmentation de la libération d'insuline par ces cellules. L'identification du 26Rfa en tant que nouvelle incrétine ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de médicaments pour le traitement du diabète.



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

Prévost G, Jeandel L, Arabo A, Coëffier M, El Ouahli M, Picot M, Alexandre D, Gobet F, Leprince J, Berrahmoune H, Déchelotte P, Malagon M, Bonner C, Kerr-Conte J, Chigr F, Lefebvre H, Anouar Y, Chartrel N. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):2805-16. doi: 10.2337/db14-1864

Discovery of a novel incretin : the neuropeptide 26Rfa

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