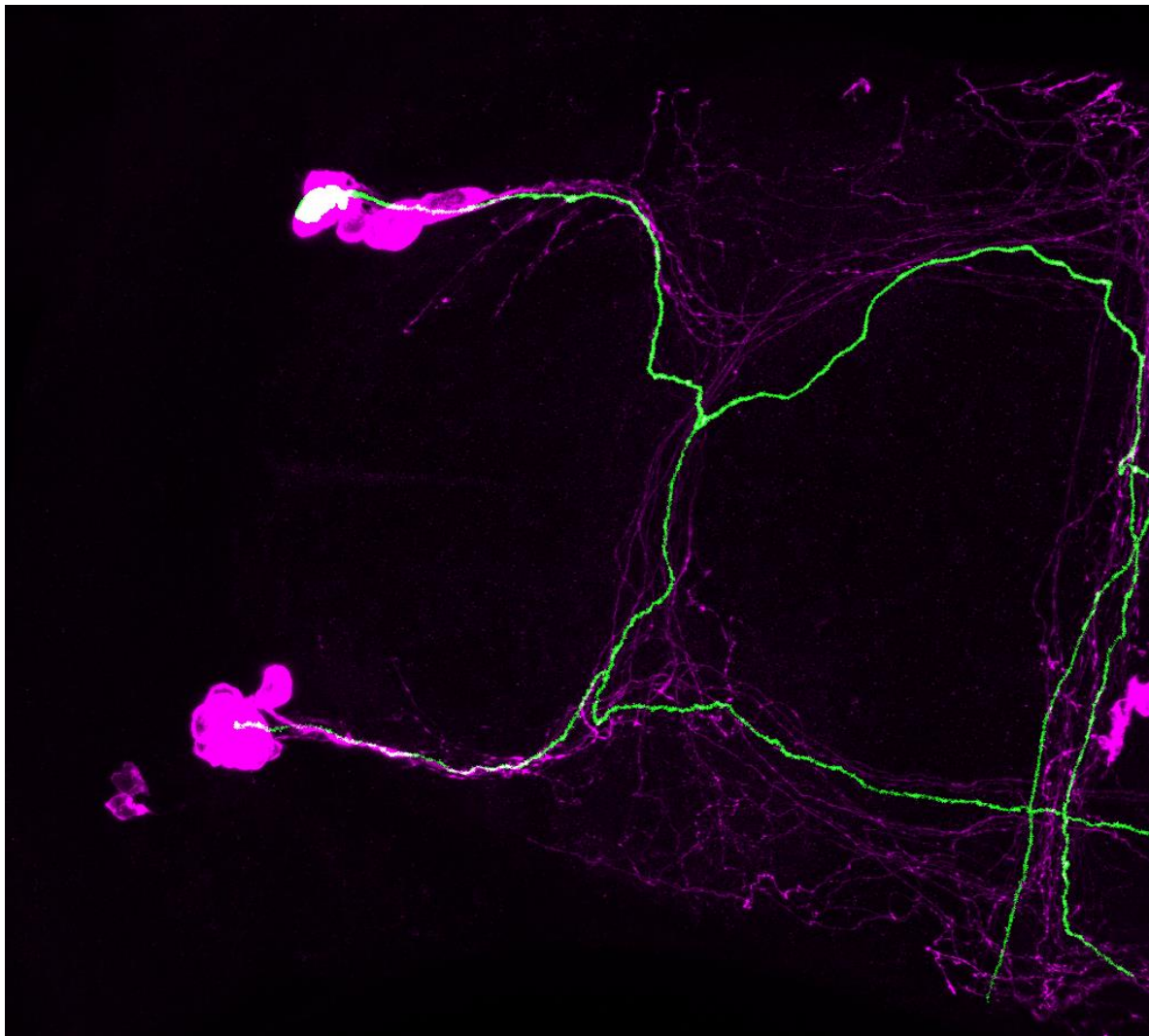


SNE Currents 2021



Circuit interhémisphérique de neurones GnRH en migration vers l'hypothalamus (magenta, larve de poisson zèbre de 6 jours). Le neurone transfecté avec le canal potassique Kir2.1 (vert, GFP) est électriquement silencieux et ne peut pas migrer dans le cerveau *Interhemispheric circuit of GnRH neurons (magenta) migrating towards the hypothalamus in 6 dpf zebrafish larva*
The neuron transfected with the potassium channel Kir2.1 (green, GFP) is electrically silent and cannot migrate into the brain.

Golan et al., *Sci Adv.* 2021 7:eabc8475

A summary of breakthroughs in
Neuroendocrinology in 2021

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



Scientific Committee of 2021 French Society of Neuroendocrinology

Youssef Anouar (Rouen)	President
Hervé Tostivint (Paris)	Secretary
Ariane Sharif (Lille)	Treasurer
Sébastien Bouret (Lille)	President elect
Sakina Mhaouty-Kodja (Paris)	Secretary elect
Laurent Givalois (Montpellier)	Treasurer elect
Xavier Fioramonti (Bordeaux)	
Didier Vieau (Lille)	
Rachida Guennoun (Paris)	
Muriel Darnaudéry (Bordeaux)	
Fanny Langlet (Lausanne)	
Maïté Montero (Rouen)	
Amandine Stein (Lyon)	
Charlotte Cornil (Liège)	
Patricia Parnet (Nantes)	
Vincent Hellier (Tours)	
Agnès Martin (Montpellier)	
Nicolas Vitale (Strasbourg)	
Nour Mimouni (Lille) Young scientist	
Céline Cansell (Paris) Young scientist	

List of selected papers

Ahmadpour D, Mhaouty-Kodja S, Grange-Messent V. Disruption of the blood-brain barrier and its close environment following adult exposure to low doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in an environmental phthalate mixture in male mice. **Chemosphere** 282: 131013, 2021. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131013.

Alejevski F, Leemans M, Gaillard AL, Leistenschneider D, de Flori C, Bougerol M, Le Mével S, Herrel A, Fini JB, Pézeron G, Tostivint H. Conserved role of the urotensin II receptor 4 signalling pathway to control body straightness in a tetrapod. **Open Biol.** 2021 11:210065. doi: 10.1098/rsob.210065.

Castellanos-Jankiewicz A, Guzmán-Quevedo O, Fénelon VS, Zizzari P, Quarta C, Bellocchio L, Tailleux A, Charton J, Fernandois D, Henricsson M, Piveteau C, Simon V, Allard C, Quemener S, Guinot V, Hennuyer N, Perino A, Duveau A, Maître M, Leste-Lasserre T, Clark S, Dupuy N, Cannich A, Gonzales D, Deprez B, Mithieux G, Dombrowicz D, Bäckhed F, Prevot V, Marsicano G, Staels B, Schoonjans K, Cota D. Hypothalamic bile acid-TGR5 signaling protects from obesity. **Cell Metab.** 2021 33:1483-1492.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2021.04.009.

Duquenne M, Folgueira C, Bourouh C, Millet M, Silva A, Clasadonte J, Imbernon M, Fernandois D, Martinez-Corral I, Kusumakshi S, Caron E, Rasika S, Deliglia E, Jouy N, Oishi A, Mazzone M, Trinquet E, Tavernier J, Kim YB, Ory S, Jockers R, Schwaninger M, Boehm U, Nogueiras R, Annicotte JS, Gasman S, Dam J, Prévot V. Leptin brain entry via a tanycytic LepR-EGFR shuttle controls lipid metabolism and pancreas function. **Nat Metab.** 2021 3:1071-1090. doi: 10.1038/s42255-021-00432-5.

Golan M, Boulanger-Weill J, Pinot A, Fontanaud P, Faucherre A, Gajbhiye DS, Hollander-Cohen L, Fiordeliso-Coll T, Martin AO, Mollard P. Synaptic communication mediates the assembly of a self-organizing circuit that controls reproduction. **Sci Adv.** 2021 7:eabc8475. doi: 10.1126/sciadv.abc8475.

Lhomme T, Clasadonte J, Imbernon M, Fernandois D, Sauve F, Caron E, da Silva Lima N, Heras V, Martinez-Corral I, Mueller-Fielitz H, Rasika S, Schwaninger M, Nogueiras R, Prevot V. Tanycytic networks mediate energy balance by feeding lactate to glucose-insensitive POMC neurons. **J Clin Invest.** 2021 131:e140521. doi: 10.1172/JCI140521.

López-Rodríguez D, Aylwin CF, Delli V, Sevrin E, Campanile M, Martin M, Franssen D, Gérard A, Blacher S, Tirelli E, Noël A, Lomniczi A, Parent AS. Multi- and Transgenerational Outcomes of an Exposure to a Mixture of Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) on Puberty and Maternal Behavior in the Female Rat. **Environ Health Perspect.** 2021 129:87003. doi: 10.1289/EHP8795.

Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, Timzoura FE, Plassard D, Le Gras S, Ternier G, Pigny P, Catteau-Jonard S, Simon V, Prevot V, Boutillier AL, Giacobini P. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. **Cell Metab.** 2021 33:513-530.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.004.

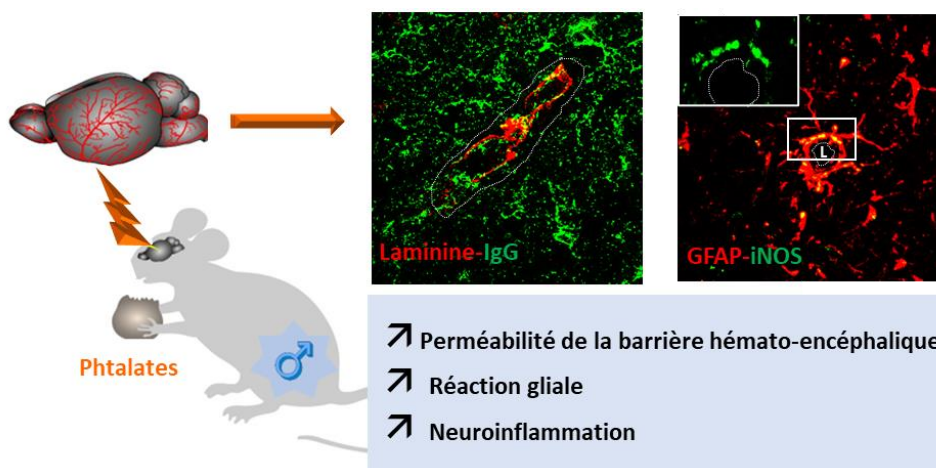
Pellegrino G, Martin M, Allet C, Lhomme T, Geller S, Franssen D, Mansuy V, Manfredi-Lozano M, Coutteau-Robles A, Delli V, Rasika S, Mazur D, Loyens A, Tena-Sempere M, Siepmann J, Pralong FP, Ciofi P, Corfas G, Parent AS, Ojeda SR, Sharif A, Prevot V. GnRH neurons recruit astrocytes in infancy to facilitate network integration and sexual maturation. **Nat Neurosci.** 2021 24:1660-1672. doi: 10.1038/s41593-021-00960-z.

Vacher CM, Lacaille H, O'Reilly JJ, Salzbank J, Bakalar D, Sebaoui S, Liere P, Clarkson-Paredes C, Sasaki T, Sathyanesan A, Kratimenos P, Ellegood J, Lerch JP, Imamura Y, Popratiloff A, Hashimoto-Torii K, Gallo V, Schumacher M, Penn AA. Placental endocrine function shapes cerebellar development and social behavior. **Nat Neurosci.** 2021 24:1392-1401. doi: 10.1038/s41593-021-00896-4.

Vanacker C, Defazio RA, Sykes CM, Moenter SM. EA role for glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing cells in the regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) but not arcuate kisspeptin neuron output in male mice. **Elife.** 2021 10:e68205. doi: 10.7554/eLife.68205.

Wahis J, Baudon A, Althammer F, Kerspern D, Goyon S, Hagiwara D, Lefevre A, Barteczko L, Boury-Jamot B, Bellanger B, Abatis M, Da Silva Gouveia M, Benusiglio D, Eliava M, Rozov A, Weinsanto I, Knobloch-Bollmann HS, Kirchner MK, Roy RK, Wang H, Pertin M, Inquimbert P, Pitzer C, Siemens J, Goumon Y, Boutrel B, Lamy CM, Decosterd I, Chatton JY, Rouach N, Young WS, Stern JE, Poisbeau P, Stoop R, Darbon P, Grinevich V, Charlet A. Astrocytes mediate the effect of oxytocin in the central amygdala on neuronal activity and affective states in rodents. **Nat Neurosci.** 2021 24:529-541. doi: 10.1038/s41593-021-00800-0.

Les phtalates : un facteur de risque pour la fonction cérébro-vasculaire chez la souris mâle



Les phtalates, substances chimiques entrant dans la composition notamment de produits en matière plastique très présents dans l'environnement, sont classés comme perturbateurs endocriniens (PE) à action anti-androgénique et représentent un véritable enjeu de santé publique. Dans le cerveau, l'homéostasie essentielle à l'activité neuronale est assurée et régulée par une entité conceptuelle complexe jouant un rôle de filtre sélectif au

niveau de la paroi des capillaires cérébraux, la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les capillaires cérébraux sont des tissus cibles des hormones stéroïdes sexuelles dont les effets s'exercent également à l'âge adulte. Notre étude a montré que l'exposition orale de souris mâles adultes à de faibles doses de phtalates, proches de celles de l'exposition environnementale, provoque un dysfonctionnement de la BHE dans des régions sensibles aux androgènes, l'hypothalamus et l'hippocampe. Cette altération de la BHE a été associée à une réaction neuroinflammatoire, avec cependant des différences de sensibilité à l'exposition entre ces deux régions du cerveau. Ainsi, l'exposition aux phtalates a des effets délétères sur les capillaires cérébraux dans des régions cérébrales sensibles aux androgènes. L'exposition aux PE peut donc désormais être considérée comme un facteur de risque environnemental pour la fonction cérébro-vasculaire.

Ahmadpour D, Mhaouty-Kodja S, Grange-Messent V. Disruption of the blood-brain barrier and its close environment following adult exposure to low doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in an environmental phthalate mixture in male mice. *Chemosphere* 282: 131013, 2021.

Phthalates: a risk factor for the cerebrovascular function in adult male mice

Phthalates, chemicals used in the manufacture of plastic products largely present in the environment, are classified as endocrine disruptors (ED) with anti-androgenic action and represent a real public health issue. In the brain, the homeostasis essential for neuronal activity is provided and regulated by a complex conceptual entity, the blood-brain barrier (BBB), which plays a role of selective filter at the level of the wall of the cerebral capillaries. The cerebral capillaries are target tissues of sex hormones and their effects are also exerted in adulthood. Our study showed that oral exposure of adult male mice to low doses of phthalates, close to those of the environmental exposure, caused dysfunction of BBB in androgen-sensitive areas, the hypothalamus and the hippocampus. This alteration of the BBB was associated with a neuroinflammatory reaction, however, with differences in sensitivity to exposure between these two regions of the brain. Thus, exposure to phthalates has adverse effects on capillaries in androgen sensitive regions of the brain. ED exposure can now be considered as an environmental risk factor for cerebrovascular function.

Des neuropeptides impliqués dans la morphogenèse de l'axe vertébral: un mécanisme ancien hérité des premiers vertébrés à squelette osseux.

L'Urp1 et l'Urp2 sont deux neuropeptides de la famille de l'urotensine 2 découverts en 2010 chez les poissons. Des travaux récents réalisés chez le poisson-zèbre ont montré que ces deux peptides jouent un rôle important dans la morphogenèse de l'axe vertébral. En effet, par des stratégies de perte et de gain de fonction, la perturbation de leur expression ou celle de leur récepteur, Utr4, conduit les poissons à développer d'importantes déformations de la colonne vertébrale. Jusqu'à présent, l'Urp1 et l'Urp2 n'étaient connus que chez les poissons. On savait en revanche qu'ils sont absents chez les mammifères. Dans la présente étude, nous avons identifié pour la première fois chez un tétrapode, le crapaud africain *Xenopus laevis*, les gènes codant à la fois pour l'Urp1 et pour son récepteur Utr4 et nous avons observé que l'inactivation de ce dernier produit des têtards dans lesquels la queue se courbe anormalement (voir figure). L'ensemble de ces travaux suggère que la voie de signalisation impliquant les peptides Urp1 et/ou Urp2 et leur récepteur Utr4 constitue un mécanisme conservé de contrôle de la morphogenèse de l'axe vertébral. Ce mécanisme serait apparu, au plus tard, au moment de l'émergence des premiers vertébrés à squelette osseux, il y a plus de 400 millions d'années, mais aurait été perdu dans la lignée des mammifères.

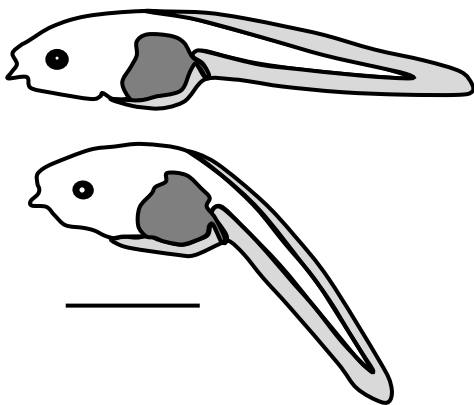


Figure. L'inactivation du gène Utr4 provoque une courbure anormale de l'axe vertébral chez le têtard de xénope. En haut, spécimen normal ; en bas, spécimen muté. Barre d'échelle, 5mm.

Alejevski F, Leemans M, Gaillard AL, Leistenschneider D, de Flori C, Bougerol M, Le Mével S, Herrel A, Fini JB, Pézéron G, Tostivint H. Conserved role of the urotensin II receptor 4 signalling pathway to control body straightness in a tetrapod. **Open Biol.** 2021 11:210065.

Neuropeptides involved in proper spine morphogenesis: an ancient mechanism inherited from the first bony vertebrates

Urp1 and Urp2 are two neuropeptides of the urotensin 2 family identified in fish in 2010. In a recent study carried out in zebrafish, it has been shown that these two peptides play an important role in the morphogenesis of the spine. Indeed, in gain- and loss-of-function experiments of the genes encoding for the peptides or their receptor, Utr4, fish were shown to exhibit severe spine deformations. Until now, Urp1 and Urp2 were only known in fish, while their absence in mammals is well accepted. In the present study, we characterized for the first time in a tetrapod species, the African toad *Xenopus laevis*, the genes encoding for both Urp1 and its receptor Utr4 and we observed that the disruption of Utr4 results in an abnormal curvature of the spine (see figure). Taken together, our results suggest that the signaling pathway involving Urp1 and/or Urp2 and their receptor Utr4 represent a conserved mechanism that controls spine morphogenesis. This mechanism probably appeared at the latest at the time of the emergence of the first bony vertebrates, over 400 million years ago but would have been lost in the mammalian lineage.

Contrecarrer l'obésité : la voie prometteuse du récepteur hypothalamique TGR5 aux acides biliaires

L'obésité et ses maladies associées, telles que le diabète de type 2, sont un problème de santé majeur. A l'heure actuelle, les thérapies efficaces et durables pour le traitement de l'obésité impliquent la chirurgie plutôt que des interventions comportementales ou pharmacologiques. Les patients qui subissent une chirurgie bariatrique non seulement perdent du poids, mais présentent également une rapide rémission du diabète.

Les acides biliaires sont aujourd'hui reconnus comme l'un des principaux acteurs des bénéfices de la chirurgie bariatrique. Ces sont des molécules synthétisées dans le foie à partir du cholestérol et qui participent à la digestion des lipides après un repas. Une certaine quantité d'acides biliaires circule aussi dans le sang. Ces molécules peuvent alors activer des récepteurs spécifiques dit TGR5 qui sont exprimés par les organes périphériques et par exemple augmenter la dépense énergétique en agissant directement au niveau du tissu adipeux, facilitant la perte de poids.

Au-delà de cette action au niveau des organes périphériques, notre étude montre que les acides biliaires circulants peuvent aussi atteindre l'hypothalamus, une structure du cerveau qui joue un rôle clé dans la régulation du poids et du métabolisme de l'organisme entier. Cette structure cérébrale exprime elle aussi des récepteurs TGR5. Chez des souris rendues obèses, le système de détection hypothalamique des acides biliaires par TGR5 est défectueux et l'activation pharmacologique des récepteurs TGR5 cérébraux amène à une diminution du poids et de la masse grasse. Ces bénéfices sont obtenus grâce à une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique qui accroît la dépense énergétique. Au contraire, l'inhibition de l'expression et de l'activité des récepteurs TGR5 dans des neurones de l'hypothalamus facilite le développement et la progression de l'obésité. Ainsi, le système hypothalamique de détection des acides biliaires par TGR5 nous protège de l'obésité.

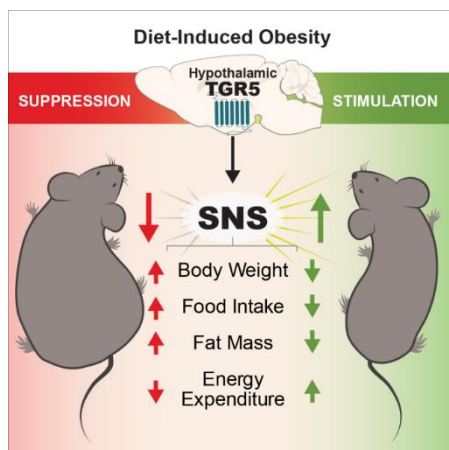


Figure. Schéma illustrant le principal mécanisme d'action du TGR5 hypothalamique sur la balance énergétique impliquant la modulation du système nerveux sympathique (SNS).

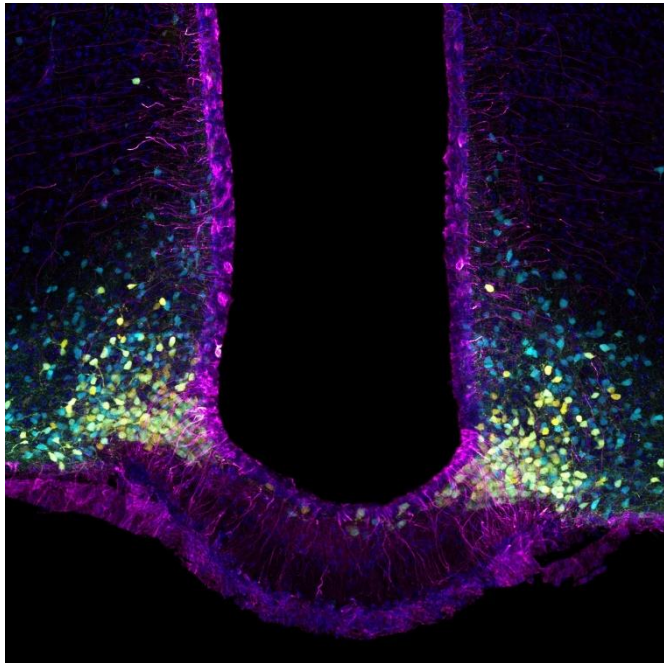
Castellanos-Jankiewicz A, Guzmán-Quevedo O, Fénelon VS, Zizzari P, Quarta C, Bellocchio L, Tailleux A, Charton J, Fernandois D, Henricsson M, Piveteau C, Simon V, Allard C, Quemener S, Guinot V, Hennuyer N, Perino A, Duveau A, Maitre M, Leste-Lasserre T, Clark S, Dupuy N, Cannich A, Gonzales D, Deprez B, Mithieux G, Dombrowicz D, Bäckhed F, Prevot V, Marsicano G, Staels B, Schoonjans K, Cota D. Hypothalamic bile acid-TGR5 signaling protects from obesity. *Cell Metab.* 2021 33:1483-1492.e10.

A new promising target against obesity: the hypothalamic bile acids-TGR5 signaling

Bile acids (BA) improve metabolism and exert anti-obesity effects through the activation of the Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5) in peripheral tissues. TGR5 is also found in the brain hypothalamus, but whether hypothalamic BA signaling is implicated in body weight control and in obesity pathophysiology remains unknown. Here we show that hypothalamic BA content is reduced in diet-induced obese mice. Central administration of BA or a specific TGR5 agonist in these animals decreases body weight and fat mass by activating the sympathetic nervous system, thereby promoting negative energy balance. Conversely, genetic downregulation of hypothalamic TGR5 expression in the mediobasal hypothalamus favors the development of obesity and worsens established obesity by blunting sympathetic activity. Lastly, hypothalamic TGR5 signaling is required for the anti-obesity action of dietary BA supplementation. Together, these findings identify hypothalamic TGR5 signaling as a key mediator of a top-down neural mechanism that counteracts diet-induced obesity.

L'entrée de la leptine dans le cerveau via une navette LepR:EGFR tanocytaire contrôle le métabolisme des lipides et la fonction du pancréas

L'homéostasie énergétique dépend de la capacité du cerveau à contrôler la prise alimentaire et l'utilisation des nutriments par rapport à leur stockage. Ce processus nécessite la perception par les neurones hypothalamiques de signaux métaboliques circulants tels que la leptine, une hormone sécrétée par les adipocytes. Pour accéder à leurs



neurones cycles, ces signaux métaboliques peptidiques doivent traverser les barrières du cerveau. Nous avons précédemment montré que les tanocytes hypothalamiques jouent un rôle actif dans ce transport. Ici, en utilisant plusieurs modèles complémentaires, nous montrons que les tanocytes expriment un récepteur fonctionnel de la leptine (LepR), qu'ils répondent à la leptine en déclenchant des ondes de Ca^{2+} et la phosphorylation de protéines cibles, et que leur transport de la leptine par transcytose nécessite l'activation séquentielle d'un complexe LepR:EGFR par la leptine et l'EGF. La délétion sélective de LepR dans les tanocytes bloque l'entrée de la leptine dans le cerveau, induisant non seulement une augmentation de la prise alimentaire et de la lipogenèse mais aussi une intolérance au glucose par une atténuation de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, probablement via une altération du tonus nerveux sympathique. Le transport de la leptine par le complexe LepRb:EGFR pourrait donc être crucial dans la physiopathologie du diabète, en plus de l'obésité, avec des implications thérapeutiques.

Duquenne M, Folgueira C, Bourrouh C, Millet M, Silva A, Clasadonte J, Imbernon M, Fernandois D, Martinez-Corral I, Kusumakshi S, Caron E, Rasika S, Deliglia E, Jouy N, Oishi A, Mazzone M, Trinquet E, Tavernier J, Kim YB, Ory S, Jockers R, Schwaninger M, Boehm U, Nogueiras R, Annicotte JS, Gasman S, Dam J, Prévot V. Leptin brain entry via a tanycytic LepR-EGFR shuttle controls lipid metabolism and pancreas function. *Nat Metab.* 2021 3:1071-1090.

Leptin brain entry via a tanycytic LepR:EGFR shuttle controls lipid metabolism and pancreas function

Metabolic health depends on the brain's ability to control food intake and nutrient use versus storage, processes that require peripheral signals such as the adipocyte-derived hormone, leptin, to cross brain barriers and mobilize regulatory circuits. We have previously shown that hypothalamic tanycytes shuttle leptin into the brain to reach target neurons. Here, using multiple complementary models, we show that tanycytes express functional leptin receptor (LepRb), respond to leptin by triggering Ca^{2+} waves and target-protein phosphorylation, and that their transcytotic transport of leptin requires the activation of a LepR:EGFR complex by leptin and EGF sequentially. Selectively deleting LepR in tanycytes blocks leptin entry into the brain, inducing not only increased food intake and lipogenesis but glucose intolerance through attenuated insulin secretion by pancreatic β -cells, possibly via altered sympathetic nervous tone. Tanycytic LepRb:EGFR-mediated transport of leptin could thus be crucial to the pathophysiology of diabetes in addition to obesity, with therapeutic implications.

Les neurones à GnRH doivent communiquer lors de leur migration pour assurer la persistance des espèces

Au cours de l'évolution, la communication entre des individus a été essentielle pour leur adaptation à un nouvel environnement et la préservation de l'espèce. Nous avons démontré que cela est également le cas des neurones synthétisant et sécrétant le neuropeptide GnRH.

Chez l'homme et tous les vertébrés, la survie des espèces dépend d'une étape critique du développement embryonnaire : la migration d'un petit sous-ensemble de neurones à GnRH (environ 2000 chez l'homme et moins de 100 chez le poisson) de la placode nasale jusqu'à l'hypothalamus où ils contrôlent alors la reproduction. Nos derniers résultats ont révélé que ces neurones à GnRH font une pause à la frontière entre la placode nasale et le cerveau où ils fonctionnent comme un réseau interhémisphérique connecté par des synapses glutamatergiques monosynaptiques et isolé du reste du cerveau. Seuls les neurones qui intègrent ce réseau et qui sont capables de communiquer avec leurs voisins vont enfin franchir la barrière et se frayer un chemin dans le cerveau, vers leur destination hypothalamique.

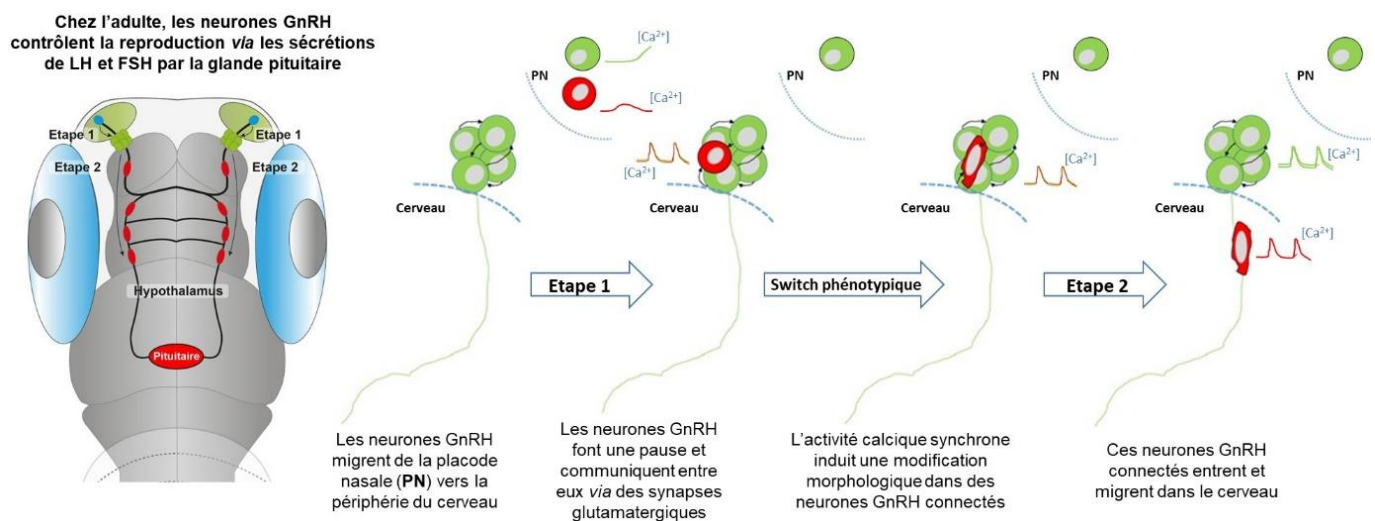


Figure. Illustration du mode de migration en réseau connecté des neurones GnRH qui contrôlent la reproduction chez les vertébrés et la préservation de l'espèce (modèle : larve de poisson zèbre).

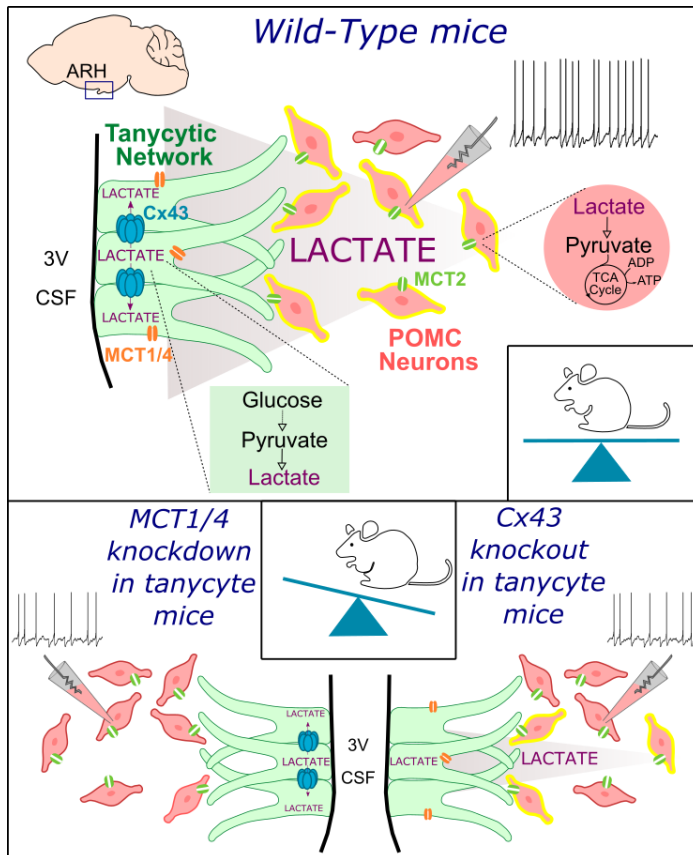
Golan M, Boulanger-Weill J, Pinot A, Fontanaud P, Faucherre A, Gajbhiye DS, Hollander-Cohen L, Fiordeliso-Coll T, Martin AO, Mollard P. Synaptic communication mediates the assembly of a self-organizing circuit that controls reproduction. *Sci Adv.* 2021 7:eabc8475.

Migrating GnRH neurons must communicate to ensure species persistence

The ability to communicate effectively with each other is one of the strongest predictors for our chances to get ahead in life. We demonstrated that this also holds true for GnRH neurons.

In humans and all vertebrates, species survival depends on a critical step during embryonic development: the migration of a small subset of GnRH neurons (about 2,000 in humans and less than 100 in fish) from the nose to the brain where they join the hypothalamus to control reproduction. Our latest results unveiled that GnRH neurons make a pause at the nose-brain frontier where they function as an inter-hemispheric network that is connected through monosynaptic glutamatergic synapses and isolated from the rest of the brain. Only neurons that integrate into the network and are able to communicate with their neighbors will finally cross the barrier and make their way into the brain, towards their hypothalamic destination.

Les réseaux de tanocytes régulent l'équilibre énergétique en alimentant en lactate les neurones à POMC insensibles au glucose



La détection du glucose par l'hypothalamus permet à un organisme d'adapter la dépense énergétique et l'apport alimentaire aux niveaux circulants de glucose, principale source d'énergie du cerveau. Nous établissons ici que les tanocytes du noyau arqué de l'hypothalamus, des cellules gliales spécialisées qui tapissent la paroi du troisième ventricule, convertissent les réserves de glucose cérébral en lactate qu'ils transmettent, par l'intermédiaire de transporteurs de monocarboxylate, aux neurones arqués de la proopiomélanocortine, qui intègrent ce signal pour diriger leur activité et adapter la réponse métabolique aux demandes physiologiques. En outre, cette transmission nécessite la formation de vastes réseaux métaboliques nécessitant l'expression de la protéine de jonction Connexin-43 par les tanocytes du noyau arqué. La suppression sélective soit des transporteurs de monocarboxylate tanocytiques, soit des jonctions gap, entraîne une modification du comportement alimentaire et du métabolisme énergétique. La communication intercellulaire des tanocytes et la production de lactate font donc partie intégrante du mécanisme par lequel les neurones hypothalamiques qui régulent l'homéostasie de l'énergie et du glucose perçoivent efficacement les modifications des niveaux de glucose systémiques en fonction de l'état physiologique de l'organisme.

Lhomme T, Clasadonte J, Imbernon M, Fernandois D, Sauve F, Caron E, da Silva Lima N, Heras V, Martinez-Corral I, Mueller-Fielitz H, Rasika S, Schwaninger M, Nogueiras R, Prevot V. Tanycytic networks mediate energy balance by feeding lactate to glucose-insensitive POMC neurons. *J Clin Invest.* 2021 131:e140521.

Tanycytic networks mediate energy balance by feeding lactate to glucose-insensitive POMC neurons

Hypothalamic glucose sensing enables an organism to match energy expenditure and food intake to circulating levels of glucose, the main energy source of the brain. Here, we establish that tanocytes of the hypothalamic arcuate nucleus, specialized glia that line the wall of the third ventricle, convert brain glucose supplies into lactate that they transmit through monocarboxylate transporters to arcuate proopiomelanocortin neurons, which integrate this signal to drive their activity and to adapt the metabolic response to meet physiological demands. Furthermore, this transmission requires the formation of extensive Connexin-43 gap-junction-mediated metabolic networks by arcuate tanocytes. Selectively suppressing either tanycytic monocarboxylate transporters or gap junctions results in altered feeding behavior and energy metabolism. Tanycytic intercellular communication and lactate production are thus integral to the mechanism by which hypothalamic neurons that regulate energy and glucose homeostasis efficiently perceive alterations in systemic glucose levels as a function of the physiological state of the organism.

L'impact des polluants environnementaux sur la reproduction des générations futures

Nous faisons face à un enjeu environnemental et sanitaire majeur dû à la présence croissante de polluants environnementaux. Parmi ces polluants, plusieurs centaines sont identifiés comme perturbateurs endocriniens (PEs). Une exposition aux PEs durant le développement peut entraîner une altération des circuits neuronaux qui contrôlent le développement sexuel et la reproduction. De plus, ces altérations peuvent persister au travers plusieurs générations. L'étude montre qu'une exposition développementale de rats femelles à un mélange de 13 PEs à faible dose entraîne une altération de la puberté, du cycle ovulatoire et de la folliculogenèse deux et trois générations après l'exposition. Ces effets sont particulièrement inquiétants puisque la troisième génération n'a jamais été exposée directement aux PEs. La transmission de ces effets sur la reproduction implique une atteinte des cellules germinales qui entraînera ensuite une reprogrammation épigénétique du contrôle hypothalamique de la reproduction. En outre, l'équipe a mis en évidence des altérations du comportement maternel causées par des anomalies du développement de la signalisation dopaminergique hypothalamique. Ce comportement maternel altéré est transmis de génération en génération par apprentissage. Globalement, cette étude met en évidence les mécanismes épigénétiques de reprogrammation hypothalamique expliquant les effets d'un mélange de PEs sur la reproduction à travers plusieurs générations d'animaux.

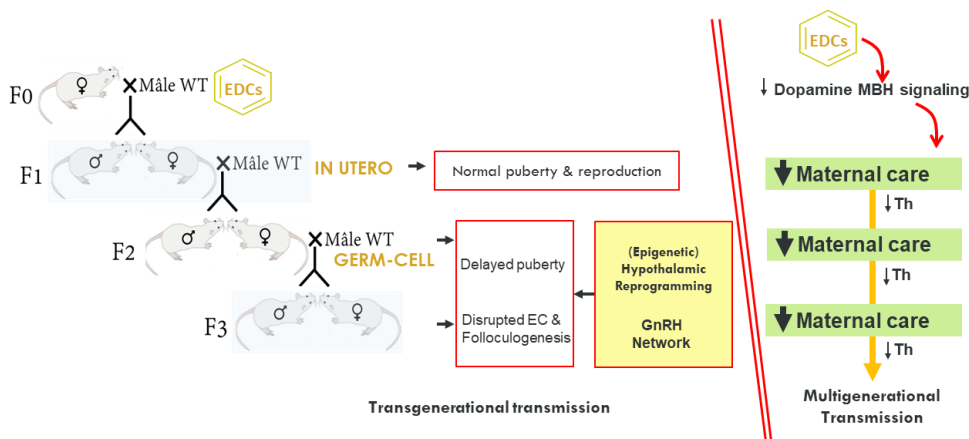


Figure. L'exposition ancestrale au mélange de PE entraîne une reprogrammation épigénétique de gènes hypothalamiques clés du système GnRH. Cet effet est transmis via les cellules germinales. Le même mélange de PE altère le développement des circuits dopaminergiques hypothalamiques. Cet effet est transmis par apprentissage.

López-Rodríguez D, Aylwin CF, Delli V, Sevrin E, Campanile M, Martin M, Franssen D, Gérard A, Blacher S, Tirelli E, Noël A, Lomniczi A, Parent AS. Multi- and Transgenerational Outcomes of an Exposure to a Mixture of Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) on Puberty and Maternal Behavior in the Female Rat. *Environ Health Perspect.* 2021 129:87003.

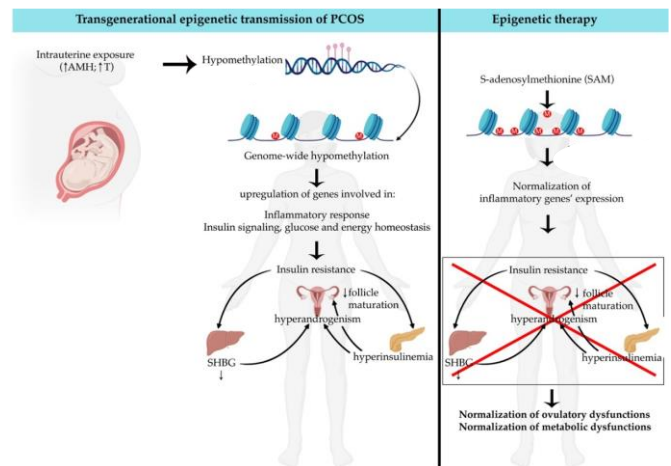
The impact of environmental pollutants on the reproduction of future generations

Exposure to Endocrine disrupting chemicals (EDCs) during critical periods of development can result in long-term consequences in term of reproductive health. However, current regulations do not consider early exposure to mixtures and inheritance of adverse effects to define health risks. We proposed the concept according to which developmental exposure to a low environmentally relevant dose of EDC mixture would induce multi- and/or transgenerational alterations of sexual maturation and maternal care in female rats through epigenetic reprogramming of the hypothalamus. Female wistar rats (F0) were exposed from two weeks before gestation until the end of lactation to a mixture of 13 EDCs. Ancestral exposure to the EDC mixture induced delayed puberty and altered folliculogenesis in F2, F3 and F4 females through epigenetic reprogramming of key hypothalamic genes controlling puberty and ovulation. Furthermore, we found a multigenerational reduction of maternal behavior induced by a loss in hypothalamic dopaminergic signalling. Using a cross-fostering paradigm, we identified that the reduction in maternal phenotype was normalized in EDC exposed pups raised by unexposed dams while no reversal of the pubertal phenotype was achieved, suggesting a germline transmission of the reproductive phenotype. These results raise concerns about the impact of EDC mixtures on future generations.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) se transmet via un processus épigénétique transgénérationnel

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne et métabolique la plus répandue chez les femmes en âge de procréer. Le SOPK est caractérisé par une forte composante héréditaire : 60 à 70% des filles nées de mères atteintes du SOPK, développeront les manifestations cliniques du SOPK. Il a été récemment suggéré que de facteurs environnementaux pendant la période fœtale pourraient être impliqués dans l'apparition du SOPK à l'âge adulte ; Néanmoins, les mécanismes sous-jacents à sa transmission demeurent inconnus limitant ainsi, le développement de stratégies thérapeutiques efficaces. Cette étude met en lumière le rôle de l'hormone Anti-müllérienne (AMH) comme potentiel élément déclencheur *in utero* de la survenue du SOPK ainsi que sa transmission. Nos données montrent qu'une courte exposition à l'AMH chez des souris gestantes conduirait à l'apparition des traits caractéristiques du SOPK chez la descendance à l'âge adulte, et que ces altérations neuroendocriniennes et métaboliques s'étendraient sur plusieurs générations. De façon intéressante, l'analyse de l'expression des gènes (transcriptome) ainsi que des marques épigénétiques (méthylome) réalisée sur différents tissus de souris SOPK de la 3^{ème} génération, a permis de proposer un nouveau mécanisme physiopathologique de la transmission du syndrome (voir Figure). L'originalité de ces travaux repose d'une part sur l'identification d'une signature épigénétique commune dans une cohorte de mères et leurs filles atteintes SOPK ainsi que dans le modèle préclinique de SOPK, qui pourrait servir comme marqueurs de diagnostic précoce du syndrome. Et d'autre part, sur l'efficacité de la thérapie épigénétique testée dans le modèle préclinique SOPK, offrant ainsi, une piste thérapeutique prometteuse pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes du syndrome.

Figure. Mécanisme physiopathologique proposé de la transmission transgénérationnelle du SOPK. (A)- L'exposition à un excès d'AMH en période prénatale conduirait à un déficit en marques épigénétiques (hypométhylation), en corrélation avec une expression altérée de certains gènes impliqués dans les fonctions ovariennes ainsi que l'inflammation associée aux troubles métaboliques, à l'origine des symptômes de SOPK. (B)- Approche thérapeutique épigénétique, basée sur l'administration d'un donneur de méthyle S-adenosylméthionine (SAM) qui induirait la disparition des traits associés au SOPK ainsi que la restauration de l'expression normale de plusieurs gènes impliqués dans la physiopathologie du syndrome.



Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, Timzoura FE, Plassard D, Le Gras S, Ternier G, Pigny P, Catteau-Jonard S, Simon V, Prevot V, Boutillier AL, Giacobini P. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab.* 2021 33:513-530.e8.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is transmitted via a transgenerational epigenetic process

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common reproductive and metabolic disorder affecting women of reproductive age. PCOS has a strong heritable component: 60-70% of daughters born to mothers with PCOS are at risk of developing the clinical manifestations of PCOS. Recent studies suggest that environmental factors during fetal development could be involved in the onset of PCOS in adulthood; However, the mechanisms underlying the transmission of PCOS remain unknown, thus limiting the development of efficient therapeutic strategies. This study challenges the concept of PCOS originating *in utero* and appear to consolidate the role of Anti-Müllerian hormone (AMH) as a trigger of the syndrome and its transgenerational transmission. Our data show that the prenatal exposure to excess AMH in pregnant mice leads to the appearance of PCOS-like traits in the female progeny in adulthood, and that these neuroendocrine and metabolic alterations are transmitted across multiple generations via an altered landscape of DNA methylation. The originality of this work is based on the identification of a common epigenetic signature in a cohort of mothers and their daughters suffering from PCOS as well as in a new preclinical model of PCOS, which could serve as markers for early diagnosis of the syndrome. Furthermore, the efficiency of an epigenetic-based therapy in this preclinical model of PCOS, offers a promising therapeutic avenue to improve the management of PCOS patients.

Les neurones à GnRH sculptent leur environnement neuroglial dans la petite enfance pour permettre une maturation sexuelle et une fertilité correctes

Les neurones produisant l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), qui contrôlent la fertilité, ont achevé leur migration du nez vers le cerveau à la naissance. Cependant, leur intégration dans un réseau neuroglial complexe va conditionner la maturation de leur activité au cours du développement postnatal. Nous montrons ici que pendant la période infantile, les neurones à GnRH utilisent la voie de signalisation intercellulaire prostaglandine D2/récepteur DP1 pour recruter des astrocytes nouveau-nés qui vont les "escorter" jusqu'à l'âge adulte. L'inhibition de la gliogenèse infantile dans la région préoptique, où résident les corps cellulaires des neurones à GnRH, retarde la maturation sexuelle en empêchant ce recrutement, un processus mimé par une exposition au perturbateur endocrinien bisphénol-A. L'inhibition de la signalisation DP1 perturbe le câblage et la maturation de l'activité électrique des neurones à GnRH, altère la minipuberté, i.e. la première activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique pendant l'enfance, et retarde l'acquisition de la cyclicité œstrale. Ces résultats révèlent une voie de communication entre neurones et progéniteurs gliaux jusqu'alors inconnue et démontrent que l'astrogenèse postnatale est un élément fondamental d'un ensemble complexe de mécanismes utilisés par l'hypothalamus pour contrôler la maturation sexuelle.

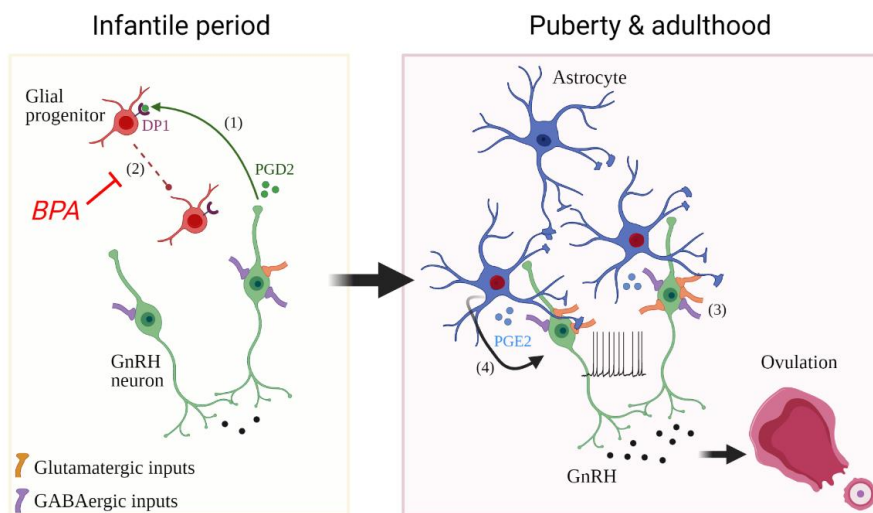


Figure. Les neurones à GnRH recrutent des progéniteurs d'astrocytes dans leur environnement pendant la période infantile via la signalisation prostaglandine D2 (PGD2)/DP1 (1,2), un processus inhibé par le bisphénol-A (BPA). Ce recrutement astrocytaire stimule l'activité électrique des neurones à GnRH en augmentant le nombre d'afférences glutamatergiques sur leurs corps cellulaires (3) et en leur fournissant plus de gliotransmetteur excitateur prostaglandine E2 (PGE2) (4), permettant au final la survenue de l'ovulation.

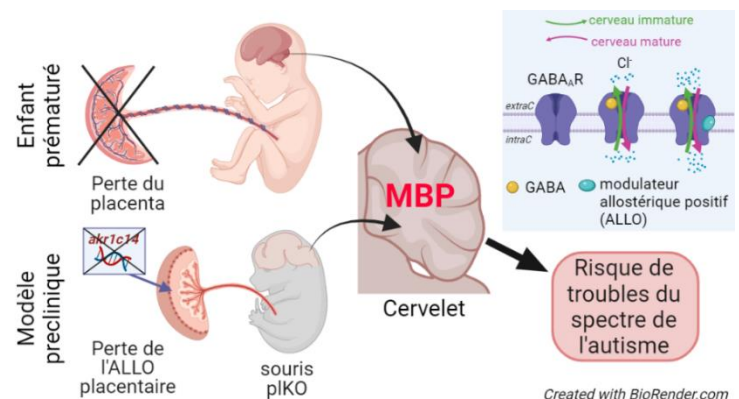
Pellegrino G, Martin M, Allet C, Lhomme T, Geller S, Franssen D, Mansuy V, Manfredi-Lozano M, Coutteau-Robles A, Delli V, Rasika S, Mazur D, Loyens A, Tena-Sempere M, Siepmann J, Pralong FP, Ciofi P, Corfas G, Parent AS, Ojeda SR, Sharif A, Prevot V. GnRH neurons recruit astrocytes in infancy to facilitate network integration and sexual maturation. *Nat Neurosci.* 2021 24:1660-1672.

GnRH neurons sculpt their neuroglial environment in infancy to enable proper sexual maturation and fertility

Neurons producing gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which control fertility, complete their nose-to-brain migration by birth. However, their function depends on integration within a complex neuroglial network during postnatal development. Here, we show that GnRH neurons during the infantile period use the prostaglandin-D2/DP1-receptor signaling pathway to recruit newborn astrocytes that "escort" them into adulthood. Inhibition of infantile gliogenesis in the preoptic region, where GnRH neuron cell bodies reside, delays sexual maturation by preventing this recruitment, a process mimicked by exposure to the endocrine disruptor bisphenol-A. DP1 signaling inhibition disrupts the correct wiring and firing of GnRH neurons, alters minipuberty, i.e. the first activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis during infancy, and delays the timely acquisition of reproductive capacity. These findings uncover a previously unknown neuron-to-glial-progenitor communication pathway and demonstrate that postnatal astrogenesis is a basic component of a complex set of mechanisms used by the neuroendocrine brain to control sexual maturation.

Les hormones placentaires sont essentielles au développement cérébral

Le placenta est le premier organe endocrine fonctionnel du fœtus. Une fonction placentaire déficiente ou sa perte prématurée suite à une naissance avant terme augmentent le risque de troubles neuro-développementaux et comportementaux. Notre étude a visé à tester l'hypothèse que la fonction endocrinienne placentaire contribuait au développement cérébral du fœtus et que son insuffisance pouvait affecter des processus neuro-développementaux spécifiques, entraînant des troubles comportementaux. Spécifiquement, nous avons étudié le rôle neuro-développemental de l'allopregnanolone (ALLO), une hormone stéroïdienne produite par le placenta, dont le principal mode d'action est la modulation allostérique positive des récepteurs GABA-A ($GABA_A R$). Nous avons développé un modèle murin Cre-Lox (souris pKO) dans lequel le gène codant pour l'enzyme de synthèse de l'ALLO (*akr1c14*) est spécifiquement invalidé dans les trophoblastes. L'analyse transcriptomique de plusieurs régions cérébrales à l'âge d'un mois indique que la substance blanche cérébelleuse est l'une des structures les plus affectées par l'insuffisance en ALLO placentaire. Une accélération de la myélinisation cérébelleuse a été retrouvée chez les mâles pKO par rapport aux souris contrôles. A l'inverse, les femelles pKO présentaient un retard de myélinisation cérébelleuse. Des modifications comportementales caractéristiques des troubles du spectre de l'autisme ont été observés chez les mâles; elles incluent des comportements stéréotypés et une diminution des interactions sociales, la sévérité des symptômes corrélant positivement avec les niveaux cérébelleux de MBP (*Myelin Basic Protein*). Une injection d'ALLO ou de muscimol, un agoniste des $GABA_A R$, pendant la gestation, abolit les altérations structurales et comportementales. L'analyse de cervelets d'enfants prématurés montre des altérations sexe-dépendantes de la myéline, comparables à celles observées chez les souris pKO. Cette étude révèle un nouveau rôle des hormones placentaires dans le développement cérébral et comportemental, et ouvre la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à compenser des insuffisances placentaires et prévenir certains troubles neuro-développementaux.



Vacher CM, Lacaille H, O'Reilly JJ, Salzbank J, Bakalar D, Sebaoui S, Liere P, Paredes-Clarkson C, Sasaki T, Sathyanesan A, Kratimenos P, Ellegood J, Lerch J, Imamura K, Popratiloff A, Hashimoto-Torii K, Gallo V, Schumacher M, Penn AA. (2021) Placental endocrine function shapes cerebellar development and social behavior. *Nature Neuroscience* 2021; 24(10):1392-1401.

Placental hormones are essential for brain development

Compromised placental function or premature loss has been linked to diverse neurodevelopmental disorders. The placenta is the first functional fetal endocrine organ, but the direct impact of placental hormone loss on fetal brain in late gestation has not been empirically tested. Allopregnanolone (ALLO) is a progesterone derivative that acts as a positive modulator of GABA-A receptor activity with the potential to alter critical GABA-mediated developmental processes. To directly test the role of placental ALLO, we generated a novel mouse model in which the gene encoding the synthetic enzyme for ALLO (*Akr1c14*) is specifically deleted in trophoblasts using a tissue-specific Cre-Lox strategy. ALLO concentrations are significantly decreased in late gestation in placenta and brain when placental *Akr1c14* is removed, indicating placenta as the primary gestational ALLO source. Placental ALLO insufficiency led to male-specific cerebellar white matter (WM) abnormalities characterized by excess myelination with increased myelin protein expression. Behavioral testing of these mice revealed increased repetitive behavior and sociability deficits, two hallmarks of ASD, only in male offspring with placental ALLO insufficiency. Notably, a strong positive correlation was seen between the cerebellar contents of myelin basic protein (MBP) and the severity of ASD-like behaviors. A single injection of ALLO or muscimol, a $GABA_A R$ agonist, during late gestation abolished these alterations. Comparison of male and female human preterm infant cerebellum also showed sex-linked myelination marker alteration, suggesting similarities between mouse placental ALLO insufficiency and human preterm brain development. This study reveals a new role for a placental hormone in shaping brain regions and behaviors in a sex-linked manner. Placental hormone replacement may offer novel therapeutic opportunities to prevent later neurobehavioral disorders.

L'activation artificielle des astrocytes hypothalamiques stimulent l'activité des neurones à GnRH et la sécrétion de LH chez la souris male

Ce n'est plus un secret pour personne : les cellules gliales sont des éléments essentiels de la neurotransmission et régulent l'activité neuronale. Les cellules gliales, et en particulier les astrocytes logés dans la périphérie des neurones à *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) sont connus depuis les années 1980 pour sécréter des substances actives telles que la prostaglandine E2 (PGE2). La PGE2 est un stimulateur puissant de l'activité des neurones à GnRH, de la sécrétion de GnRH dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire, et de la sécrétion de LH périphérique. Toutefois, le rôle des astrocytes hypothalamiques dans le contrôle de la fonction de reproduction n'est pas complètement élucidé. Notre étude, publiée dans *eLife*, apporte des précisions sur le rôle de l'activité calcique des astrocytes dans l'aire préoptique hypothalamique (POA) sur la sécrétion de GnRH et de LH. Pour cette étude, nous avons sélectivement dirigé l'expression de récepteurs modifiés exclusivement activés par des ligands modifiés ou *dreadds* (*designer receptors exclusively activated by designer drugs*), par les astrocytes de souris grâce à des outils viraux, afin de contrôler la signalisation astrocytaire dans l'espace et dans le temps. La forme activatrice des *dreadds* induit l'augmentation de calcium intracellulaire dans les astrocytes infectés une fois stimulés par la clozapine N oxide (CNO). Nos résultats montrent que l'activation des astrocytes de l'aire préoptique par les *dreadds* induit l'augmentation LH périphérique *in vivo*. L'étude des tranches de ces cerveaux par technique de patch-clamp montre

que l'activité des astrocytes est associée à une augmentation drastique de l'activité électrique des neurones GnRH à proximité. Cet effet est inhibé par l'application d'antagonistes des récepteurs à la PGE2 (EP1 et EP2), suggérant que ce mécanisme repose sur la sécrétion de PGE2 par les astrocytes. Il est intéressant de noter que d'autres neurones hypothalamiques important dans le contrôle de la sécrétion de LH, notamment les neurones à kisspeptine du noyau arqué (ARC), ne sont pas sensibles à l'activation des astrocytes à proximité et ne semblent donc pas impliqués dans l'augmentation de la LH astrocyto-dépendante. Cette étude innovante ouvre la voie à de nouvelles perspectives dans la compréhension du rôle des astrocytes dans le contrôle hormonal

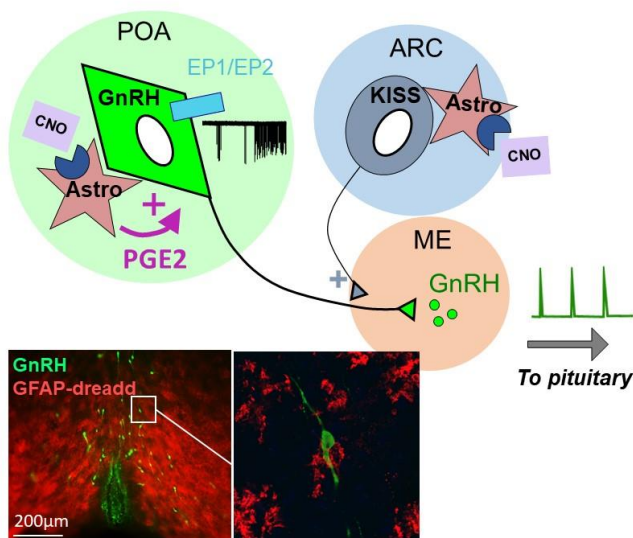


Figure : Schéma décrivant le mécanisme d'activation des astrocytes par les *dreadds* et son effet sur les neurones à GnRH (en haut) et l'expression des *dreadd* dans les astrocytes à proximité des neurones à GnRH (en bas)

Vanacker C., DeFazio RA., Sykes CM., Moenter SM., A role for glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing cells in the regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) but not arcuate kisspeptin neuron output in male mice *eLife*. 2021 Jul 22;10 e68205.

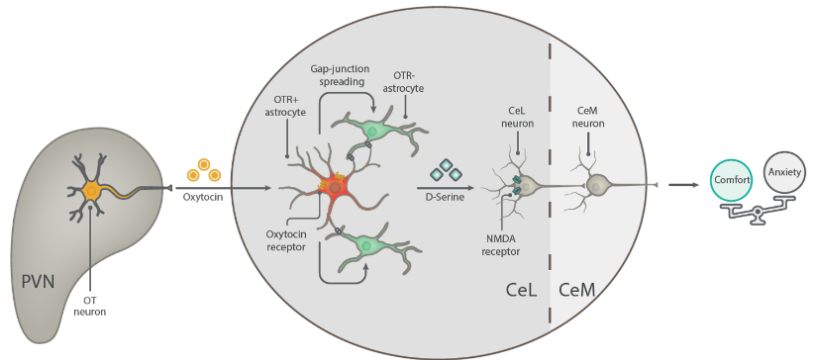
Activation of hypothalamic astrocyte signaling drives GnRH output in male mice

Glial cells and particularly astrocytes are mediators of neurotransmission. Astrocytes in the hypothalamus also release active substances, like prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 is known since 1940 to be a potent activator of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) input. Our study, published in *eLife*, offered to dissect the role of astrocyte signaling activation on GnRH neuron output in male mice. We targeted the hypothalamic astrocytes surrounding GnRH neurons, in the preoptic area (POA) with *designer receptors exclusively activated by designer drugs* (*dreadds*) that can artificially activate astrocyte calcium signaling pathways. Our results showed the activation of astrocyte signaling in the POA induced the increase of (luteinizing hormone) LH levels *in vivo*. Electrophysiological studies of brain slices from these animals showed the activation of astrocyte signaling induces the increase of electrical activity in close by GnRH neurons. This effect is inhibited by the pretreatment of the slices with PGE2 receptor antagonists (EP1 and EP2). Interestingly, astrocyte signaling do not affect kisspeptin neuron activity, which is another important neuronal population in the control of LH release. This innovative study provides new insights about the role of astrocytes in the control of reproductive function.

Les sentiments naissent sous de bonnes étoiles, ou comment les astrocytes contrôlent nos émotions

Les sentiments sont des ressentis complexes générés par une mécanique cérébrale absconse. Une étape cruciale de la formation d'une émotion est l'attribution d'une valeur émotionnelle aux stimuli environnementaux. Cette fonction est portée en grande partie par le truchement de l'amygdale centrale (CeA). Au sein de cette structure, la libération de neuropeptides tels que l'ocytocine peut modifier l'activité des réseaux neuronaux pour finalement moduler l'attribution de la valence émotionnelle effectuée dans la partie latéro capsulaire du CeA (CeL/C).

Jusqu'alors, on pensait que l'action de cette neurohormone s'effectuait uniquement au moyen de son action directe sur les neurones. Cependant, nous avons mis en évidence que les cellules gliales, et plus particulièrement les astrocytes, expriment le récepteur de l'ocytocine. Des études d'imagerie calcique *ex vivo* nous ont permis de montrer que ce récepteur est fonctionnel car sa stimulation déclenche une signalisation calcique dans les astrocytes de la CeL/C. Ces variations calciques semblent ensuite évoquer la libération d'un gliotransmetteur, la D-sérine, qui se fixe sur les récepteurs NMDA neuronaux afin de potentialiser la neurotransmission glutaminergique dans la CeL/C. Ce mécanisme augmente l'activité électrophysiologique neuronale. Afin de tester si cette modification de l'activité cellulaire est suivie d'un effet comportemental, nous avons effectué différentes mesures comportementales chez la souris, tout en manipulant le système ocytocinergique au niveau du CeA. Nous avons pu observer que l'activation de ce récepteur favorise des comportements apparentés au bien-être et diminue l'anxiété des rongeurs. De surcroît, l'expression du récepteur ocytocinergique par les astrocytes de la CeL/C apparait nécessaire à l'action de l'ocytocine dans cette modulation de la valence émotionnelle.



La mise en lumière d'un intermédiaire astrocytaire dans l'effet de l'ocytocine étaye la théorie selon laquelle les astrocytes et les neurones forment 2 canaux de communication distincts avec des cinétiques différentes : les influx électriques portés par les neurones sont brefs et rapides (de la milliseconde à la seconde), tandis que les signaux calciques produits par les astrocytes sont longs et lents (de la seconde à plusieurs dizaines de minutes). Ainsi, le sentiment diffus et prolongé de bien-être suivant la libération d'ocytocine peut être expliqué par le recrutement d'un réseau astrocytaire au sein de l'amygdale.

Wahis J, Baudon A, Althammer F, Kerspern D, Goyon S, Hagiwara D, Lefevre A, Barteczko L, Boury-Jamot B, Bellanger B, Abatis M, Da Silva Gouveia M, Benusiglio D, Eliava M, Rozov A, Weinsanto I, Knobloch-Bollmann HS, Kirchner MK, Roy RK, Wang H, Pertin M, Inquimbert P, Pitzer C, Siemens J, Goumon Y, Boutrel B, Lamy CM, Decosterd I, Chatton JY, Rouach N, Young WS, Stern JE, Poisbeau P, Stoop R, Darbon P, Grinevich V, Charlet A. Astrocytes mediate the effect of oxytocin in the central amygdala on neuronal activity and affective states in rodents. *Nat Neurosci.* 2021 24:529-541.

Emotion are born under a lucky star, ot how astrocytes modulate our emotions

Our emotions are complex feelings that arise from complex cerebral mechanisms. One crucial step is the attribution of emotional valence to external stimuli, a function filled by the amygdala. In this structure, the release of the neuropeptide oxytocin modulates emotion, favouring well-being against negative emotions. In order to understand how oxytocin exert its neuromodulatory action, we investigated the cell types necessary for such action and observe that glial cells and particularly astrocytes, are essential intermediaries of oxytocin functions in the amygdala. Using immunohistochemistry, electrophysiology, calcium imaging and behavioural assays, we showed that oxytocin binds its receptor on astrocyte to trigger calcium events in these cells. This astrocytic activation triggers an astro-neuronal communication that involves a gliotransmitter, the D-serine. This co-agonist of NMDA glutamatergic receptors increases the excitability of neighboring neurons, thereby modulating amygdala-related behaviors. The discovery of this new actor in the neuromodulatory function of oxytocin challenges the long-held dogma according to which neuropeptides exert their neuromodulatory effect directly on neurons.