COLLOQUE SCIENTIFIQUE FIRENDO

2ème ÉDITION

« DIMORPHISME SEXUEL DANS LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES »

MARDI
11 DÉCEMBRE
2018

FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

DIMORPHISME SEXUEL DE LA COMMANDE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE, DONNÉES RÉCENTES ET APPROCHE CHEZ LE FŒTUS

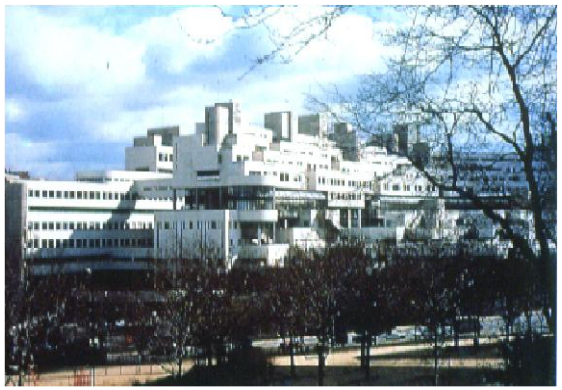
Dr Fabien Guimiot

Pr Nicolas de Roux

INSERM UMR 1141, Equipe NeuroDev, Hôpital universitaire Robert Debré, Paris

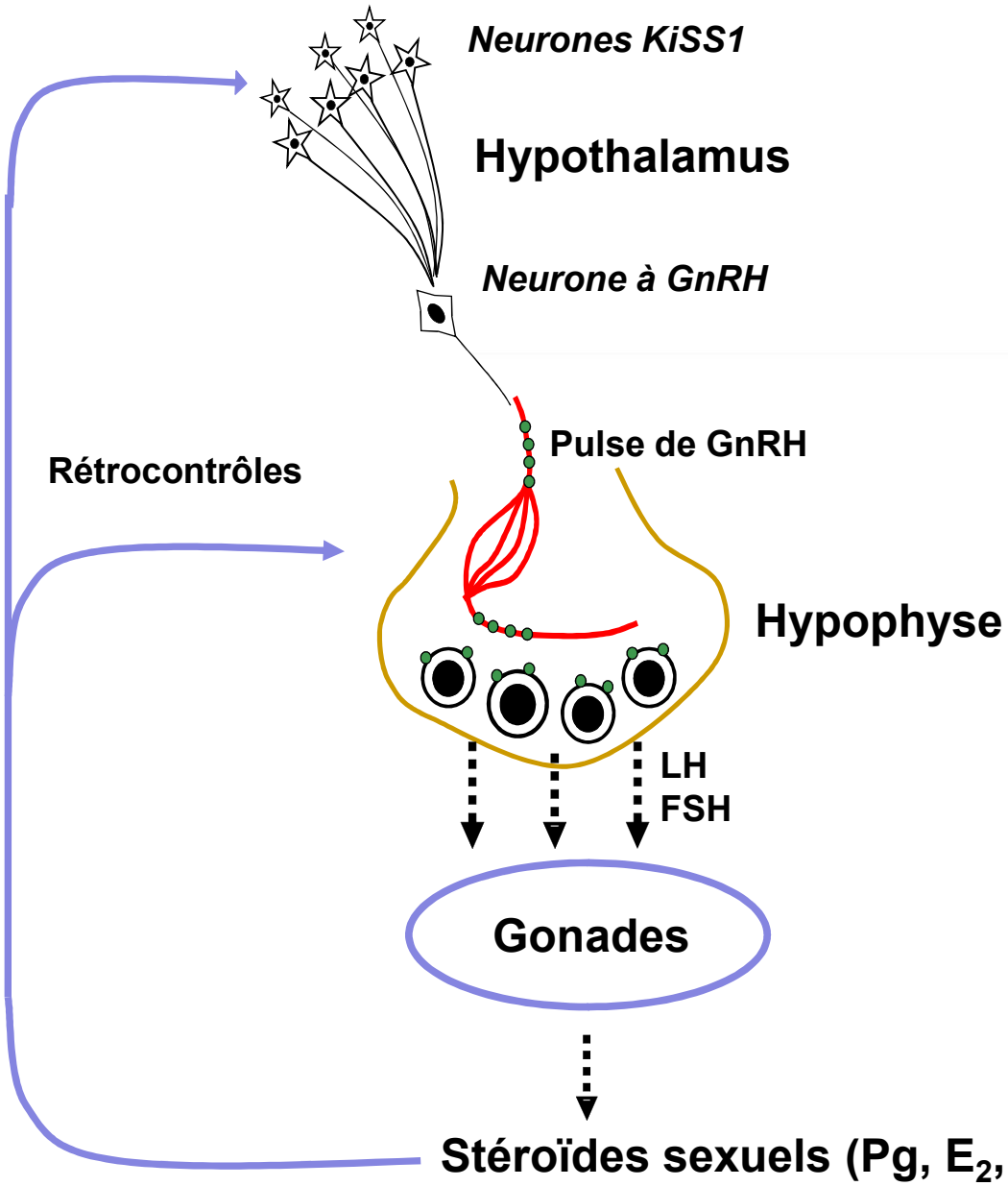
Inserm

université PARIS DIDEROT PARIS 7



FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

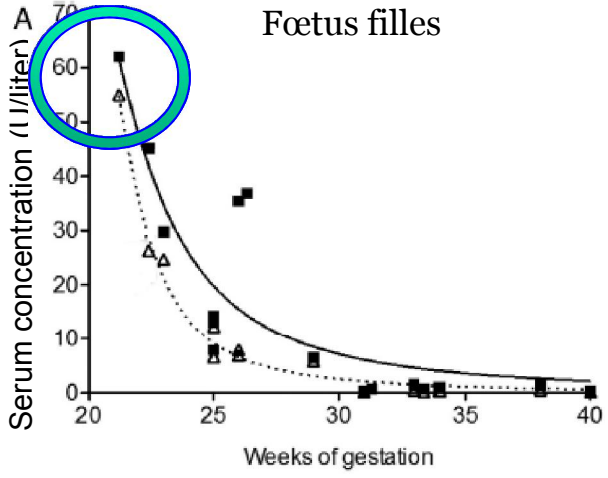
Axe gonadotrope

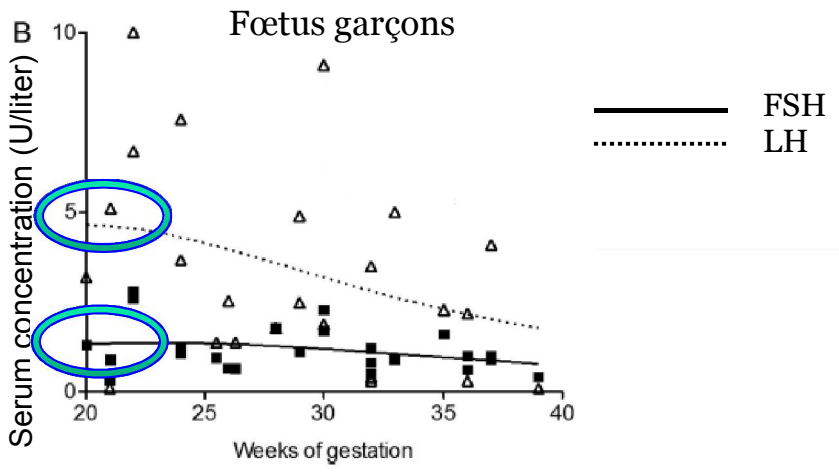


Dimorphisme sexuel physiologique de l'activation de l'axe gonadotrope

STADES		♀	♂
Après la naissance	Minipuberté	Persistance > 3 mois	Court < 3mois
Adolescence	Puberté	8-13	9-14
A l'âge adulte	Hormones	Œstrogènes + progestérone	Testostérone
	Rétrocontrôles	Positif et négatif	Négatif

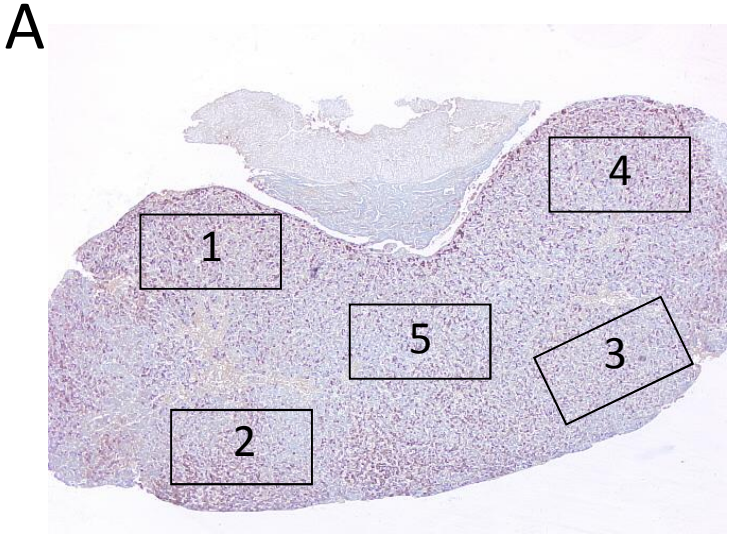
Dosages sériques de FSH et de LH

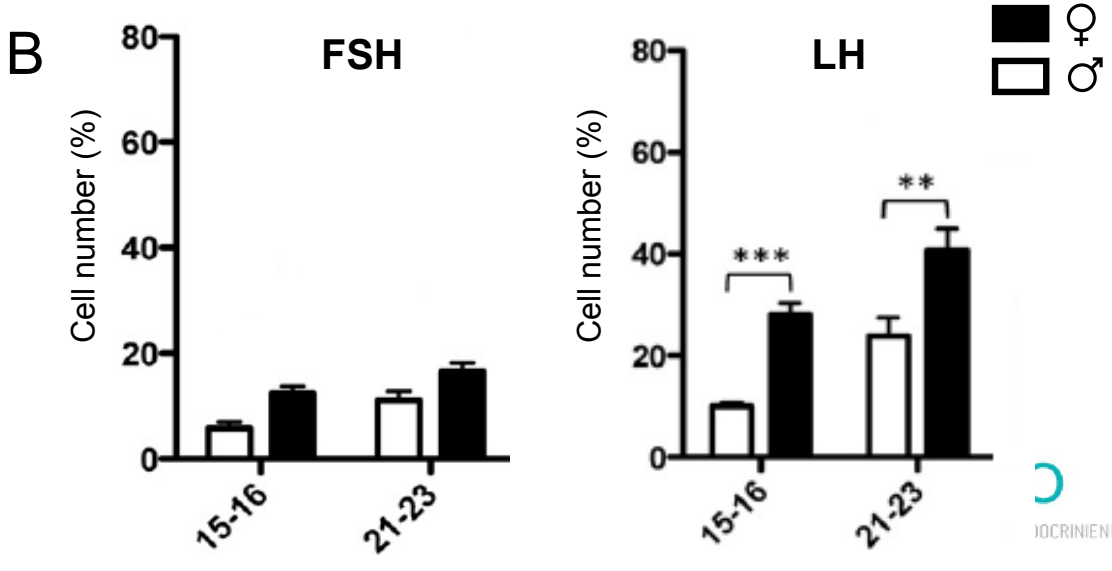




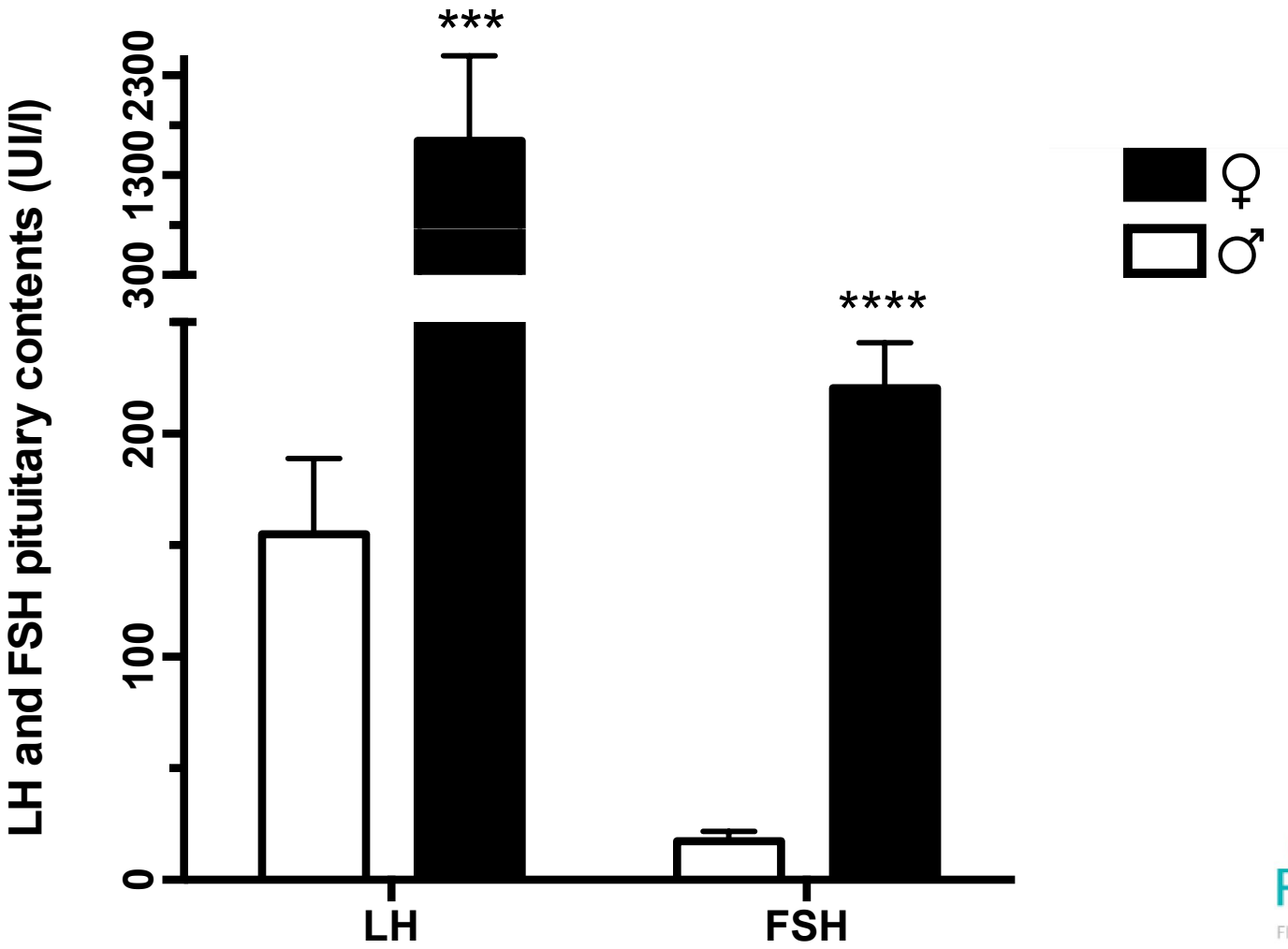
(Guimiot F., et al. JCEM 2012)

Hypophyses



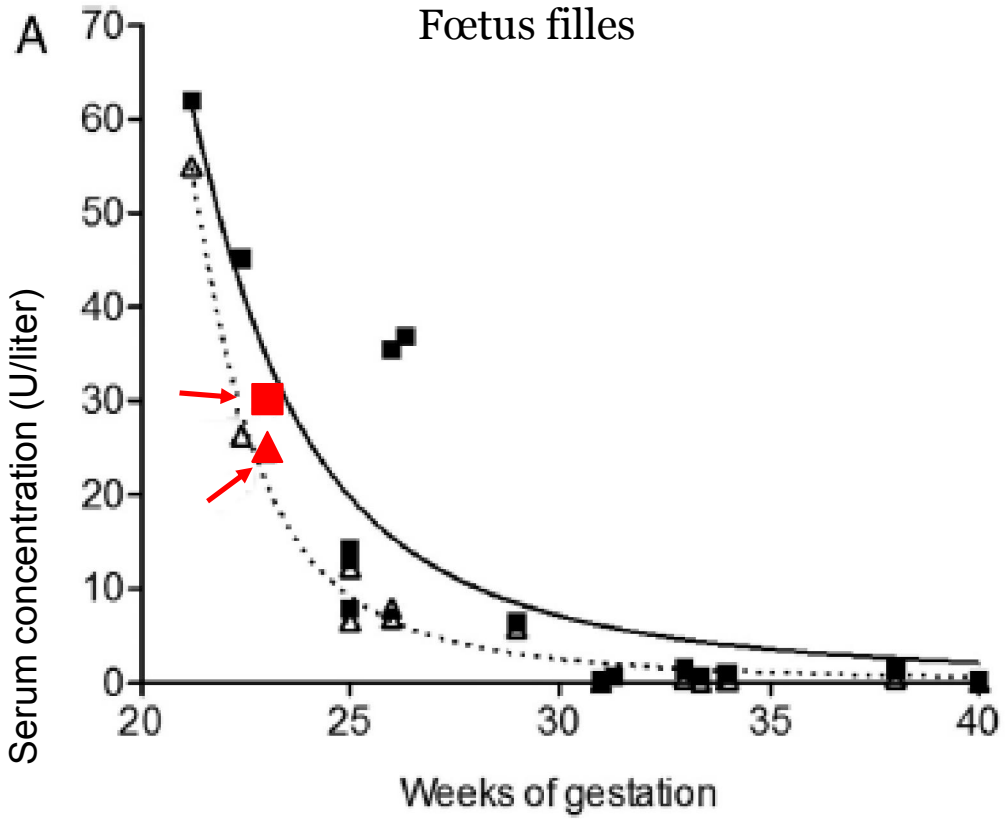


Dosage hypophysaire des gonadotrophines



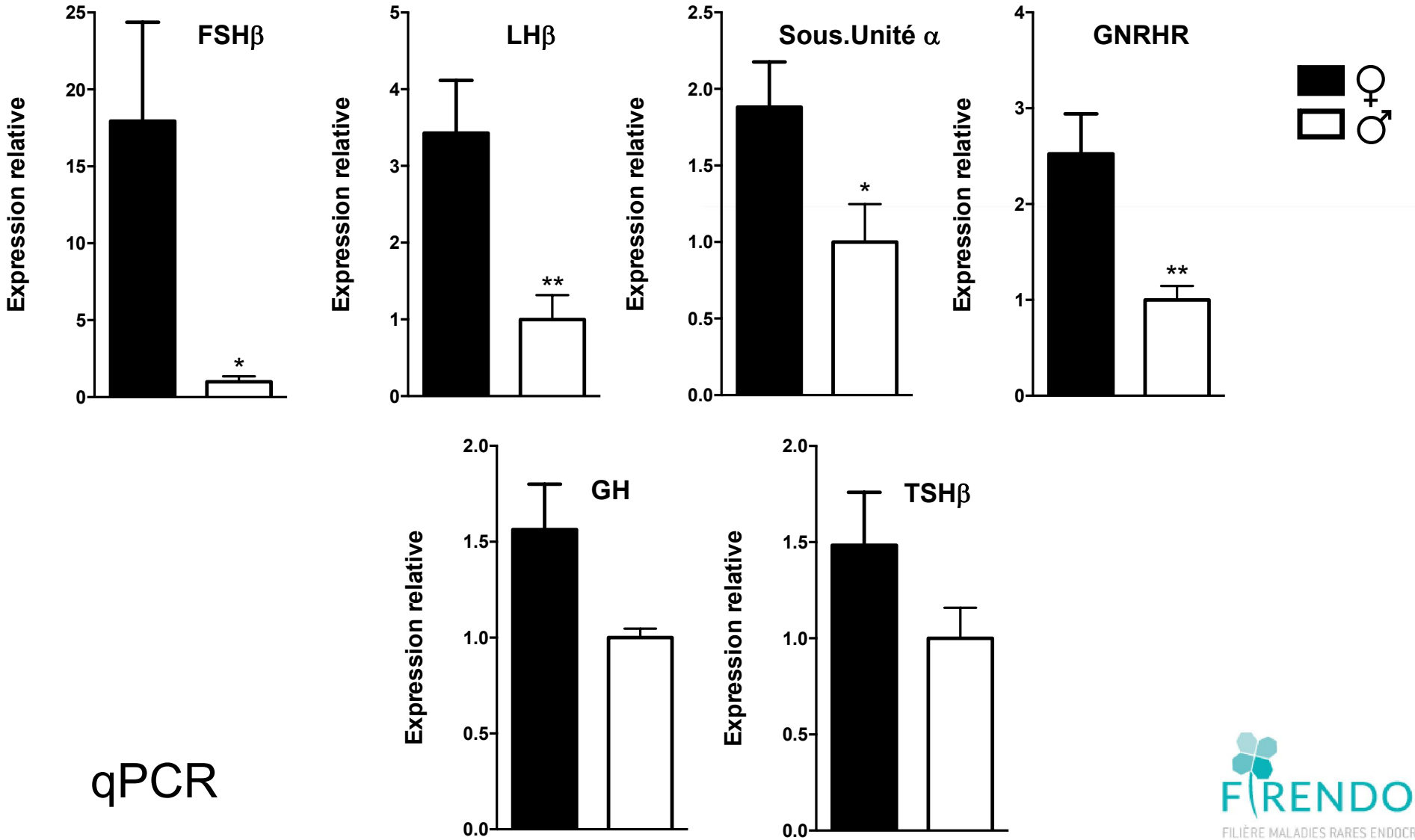
Sécrétion des gonadotrophines indépendantes du contrôle de l'hypothalamus à mi-grossesse

Dosages sériques de FSH et de LH (fœtus arhinencéphale)



(Guimiot F., et al. JCEM 2012)

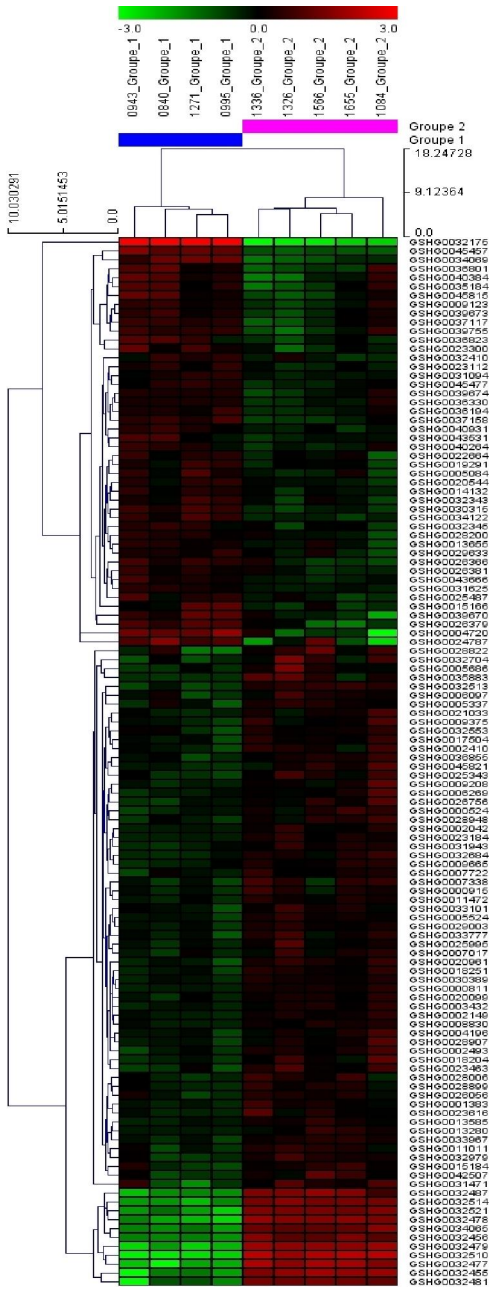
Expression des gènes de l'axe gonadotrope



qPCR

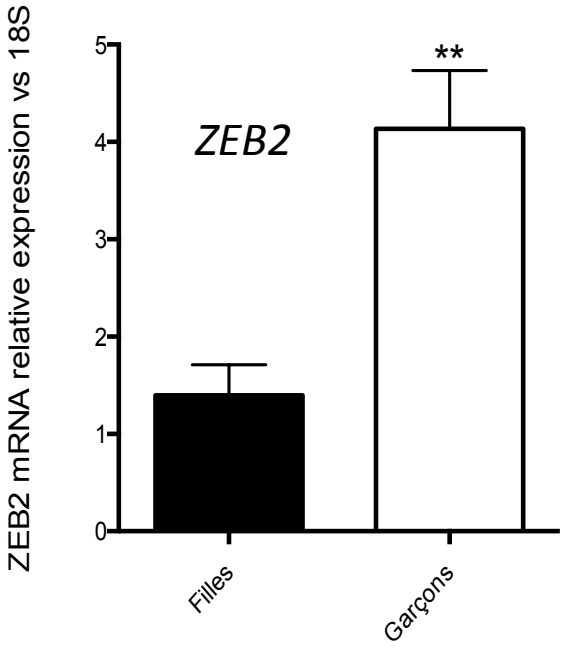
- Quels sont les facteurs moléculaires à l'origine de ces différences transcriptionnelles ?

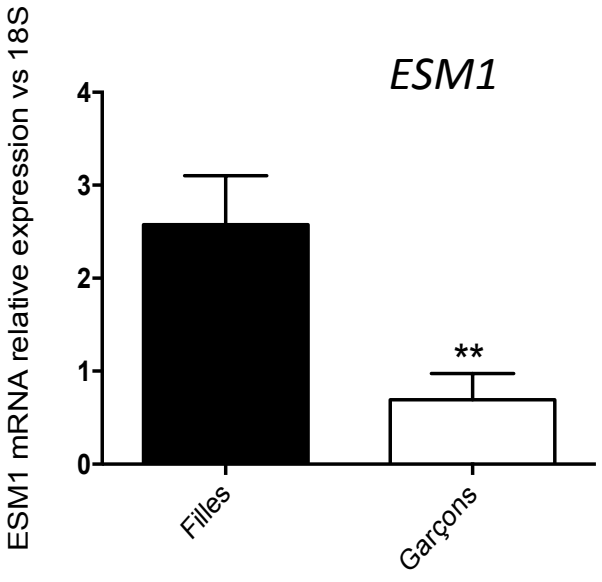
Microarrays



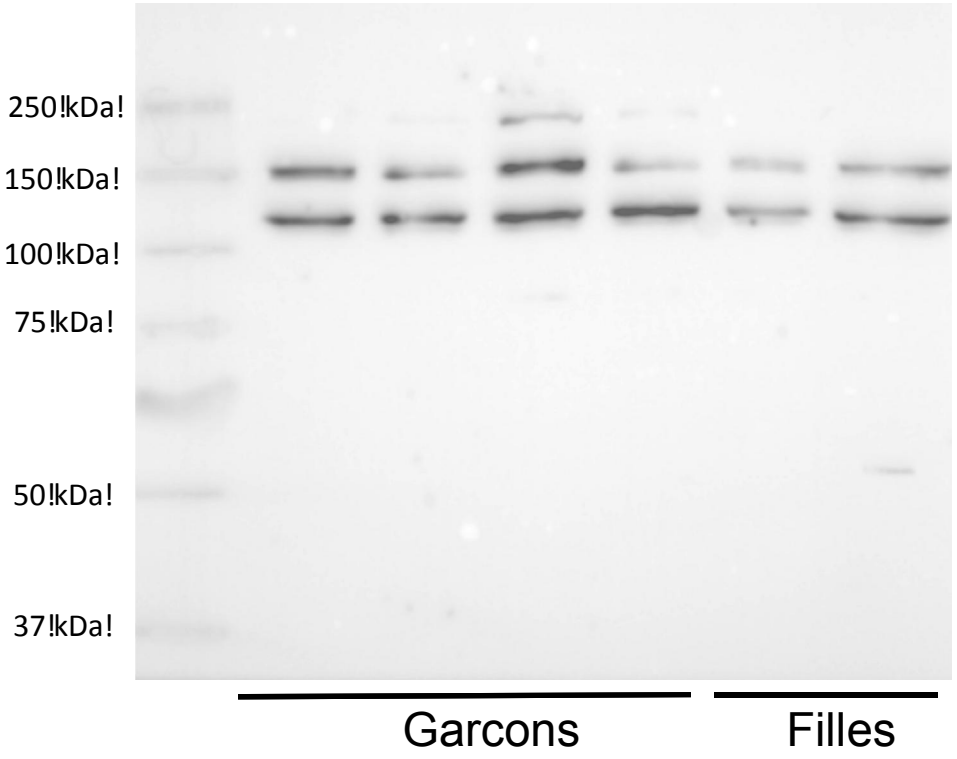
(S. Quentin)

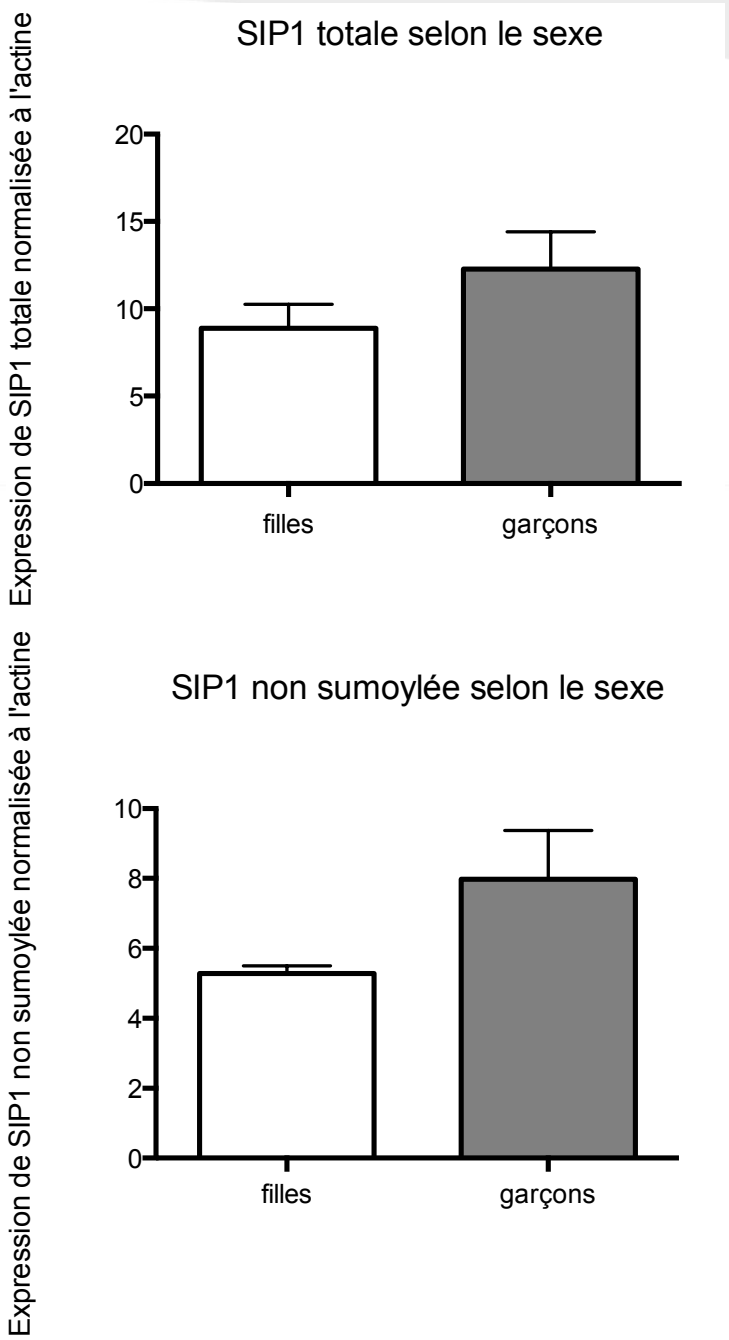
- 118 gènes différentiellement exprimés :
  - ✓ 96 ARN codants
  - ✓ Gènes des chromosomes Y et de l'X
  - ✓ 22 ARN non codants dont 3 miRNA

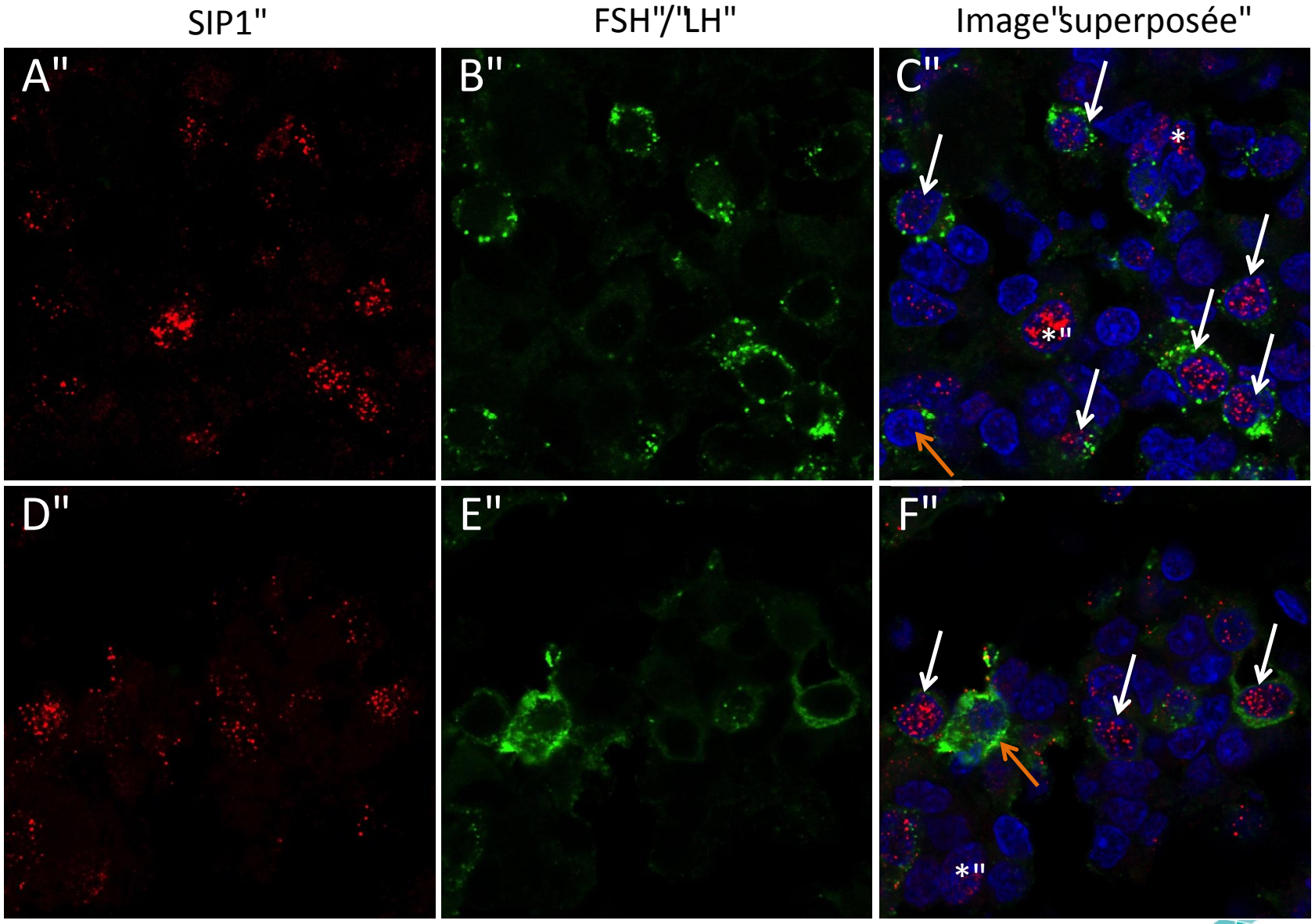




Protéine SIP1 (codée par *ZEB2*)







- Marquage de SIP1 nucléaire et punctiforme.
- Majorité des cellules SIP1+ → cellules gonadotropes.

Gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse

www.impactjournals.com/ oncotarget/ Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 8), pp: 13886-13897

Research Paper

Loss of endothelial cell-specific molecule 1 promotes the tumorigenicity and metastasis of prostate cancer cells through regulation of the TIMP-1/ MMP-9 expression

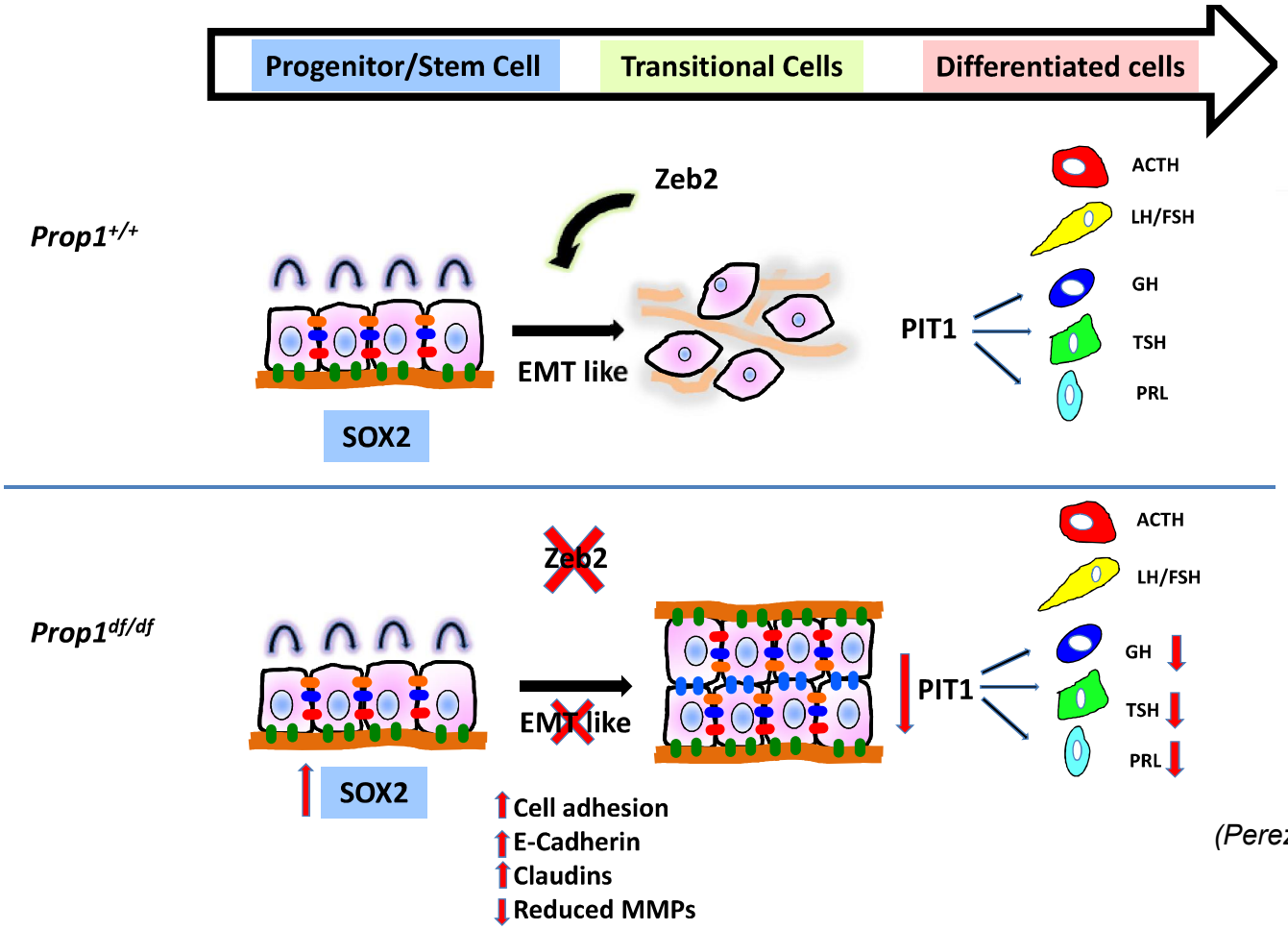
Chien-Min Chen[1,2], Chu-Liang Lin[3], Hui-Ling Chiou[4], Shu-Ching Hsieh[4], Chia-Liang Lin[3], Chun-Wen Cheng[3], Chia-Hung Hung[3], Jen-Pi Tsai[5,6], Yi-Hsien Hsieh[3,7,8]

miR-200 promotes the mesenchymal to epithelial transition by suppressing multiple members of the Zeb2 and Snail1 transcriptional repressor complexes.

(Oncogene 2016)

Perdigao-Henriques, R., Petrocca, F., Altschuler, G. et al. (5 more authors) (2015) *miR-200 promotes the mesenchymal to epithelial transition by suppressing multiple members of the Zeb2 and Snail1 transcriptional repressor complexes.* Oncogene, 35. pp. 158-172. ISSN 0950-9232

Transition épithélio-mésenchymateuse dans l'hypophyse en développement



(Perez-Millan et al., 2016 elife)

Conclusion 1

- L'hypophyse fœtale des filles et des garçons ne seraient pas dans le même état de différenciation (pas au même stade d'EMT)

- L'hypophyse des filles serait plus « épithéliale » et celle des garçons plus »mésenchymateuse »
-
- Quel rapport avec la sécrétion des gonadotrophines ?

Gène dimorphique dans le syndrome de Kallmann

- *KAL1* ou *ANOS1*: gène exprimé dans la région pseudo-autosomale du chromosome X

- Phénotype de Kallmann chez les hommes et pas chez la femme

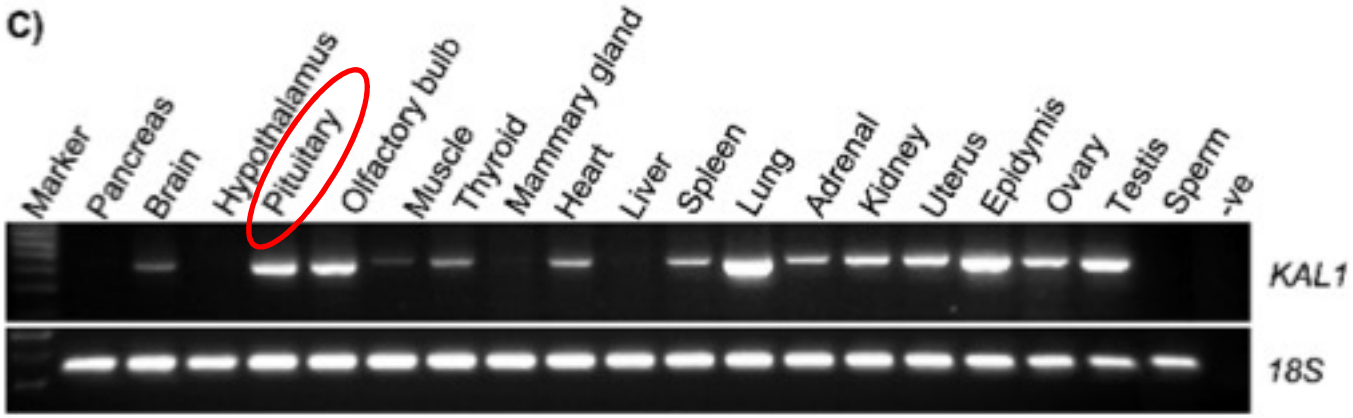
The KAL1 protein anosmin-1 sequences from human (NP_000207), chimpanzee (XP_520920), horse (XP_001488441), opossum (XP_001381237), platypus (XP_001514907), chicken (P33005), frog (NP_001107160), zebrafish 1a (AAH60938) and 1b (AAF25780), Medaka 1.1 (NP_001098319) and 1.2 (NP_001098189), fruit fly (AF342988), and nematode (NP_493468) were retrieved from GenBank (http://www.ncbi.nlm.

Arguments pour une expression de KAL1 dans l'hypophyse fœtale humaine

BIOLOGY OF REPRODUCTION **84,** 595–603 (2011)
Published online before print 1 December 2010.
DOI 10.1095/biolreprod.110.087437

Kallmann Syndrome 1 Gene Is Expressed in the Marsupial Gonad[1]

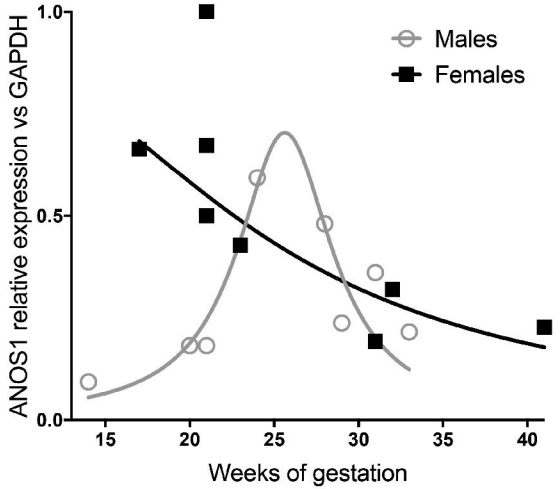
Yanqiu Hu,[4,5] Hongshi Yu,[4,5] Geoff Shaw,[4,5] Andrew J. Pask,[3,4,5,6] and Marilyn B. Renfree[2,3,4,5]

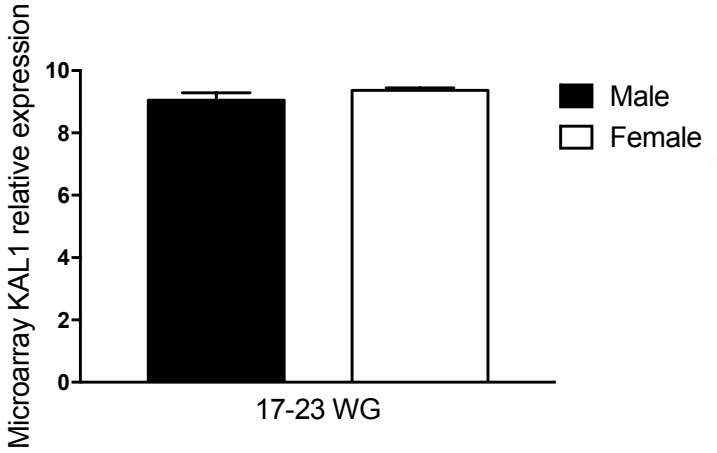


Expression d'*ANOS1* dans l'hypophyse fœtale

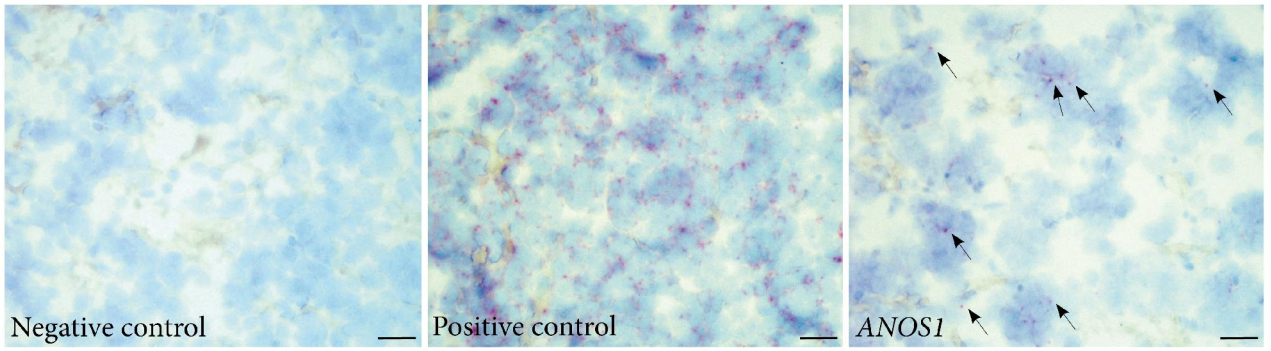
Gene Symbol	Male sample 1	Male sample 2	Male sample 3	Male sample 4	Male sample 5	Female sample 1	Female sample 2	Female sample 3	Female sample 4
KAL1	9.557472	8.258673	9.326777	9.335529	8.777033	9.14884	9.343804	9.459965	9.513759

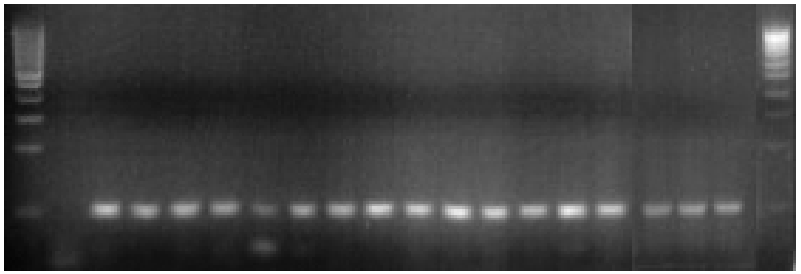
A





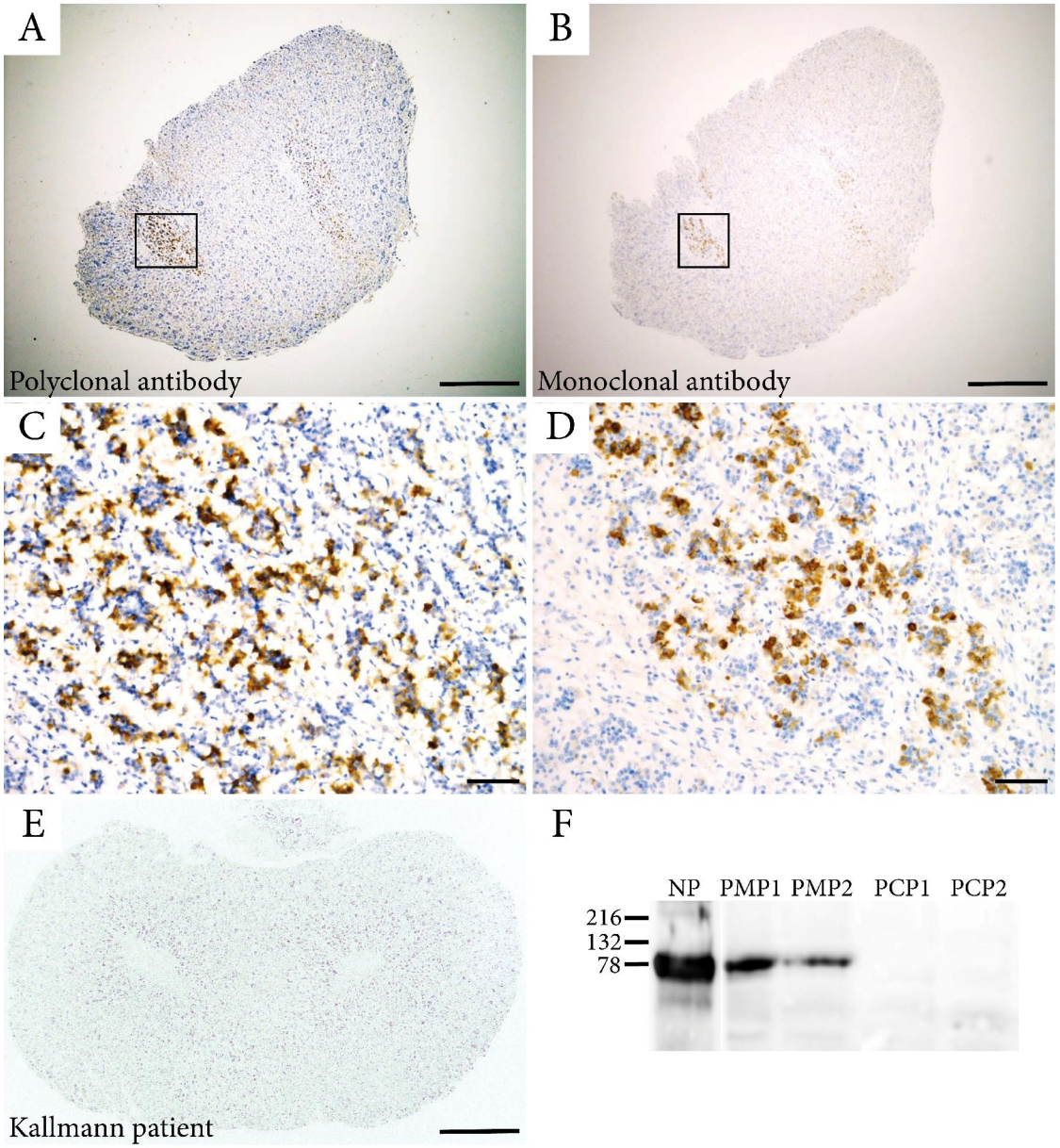
B

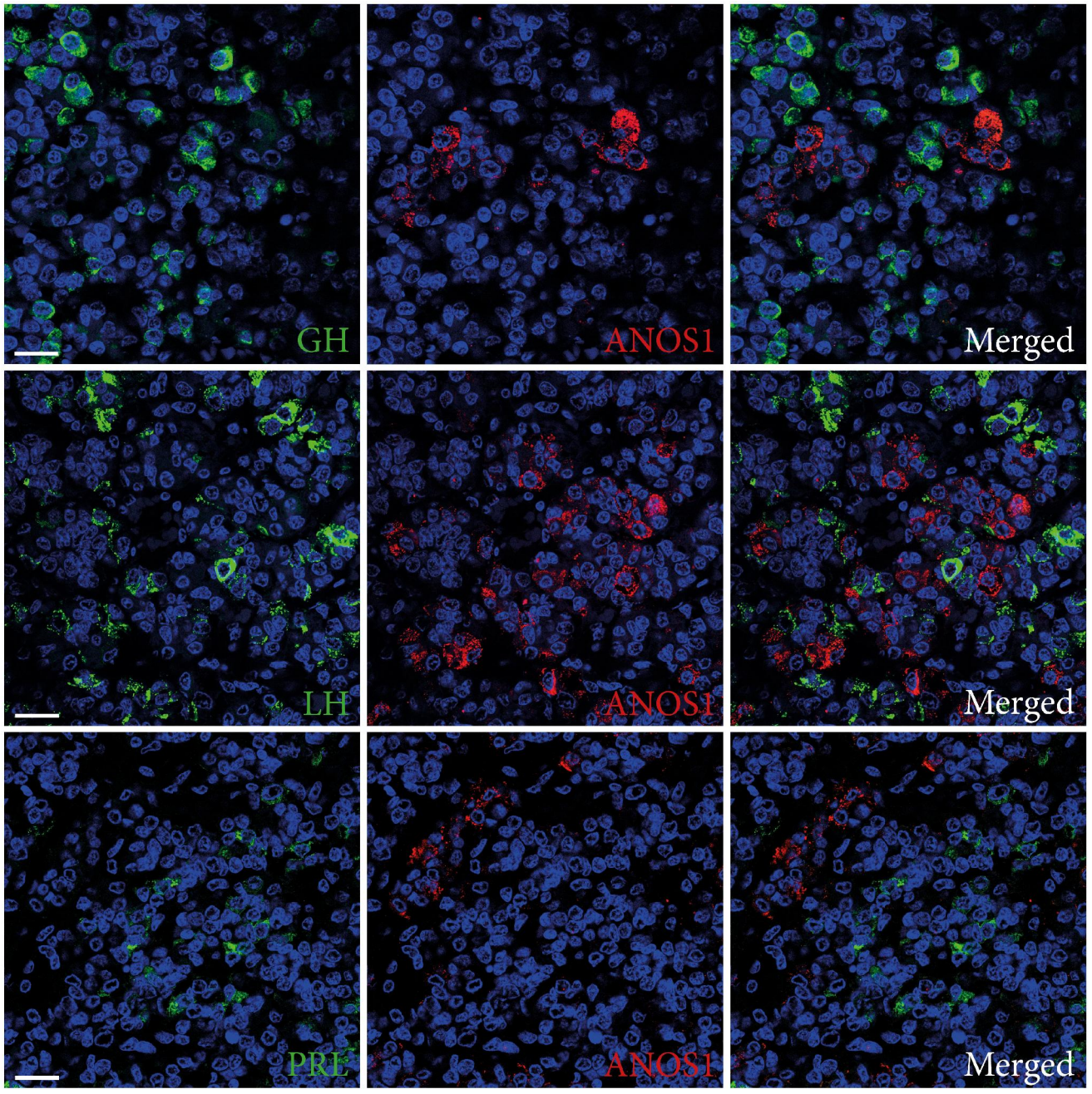


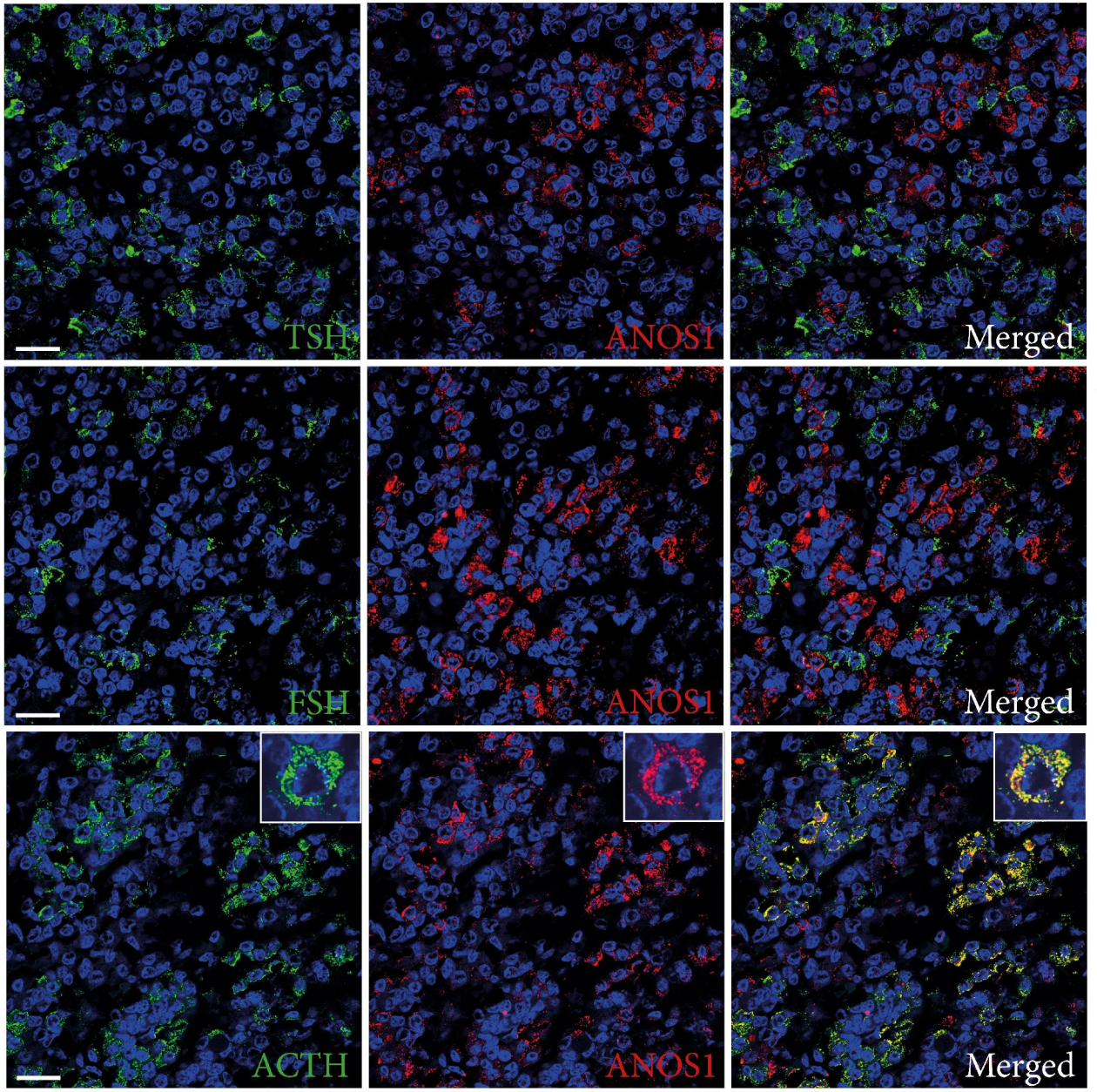


FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

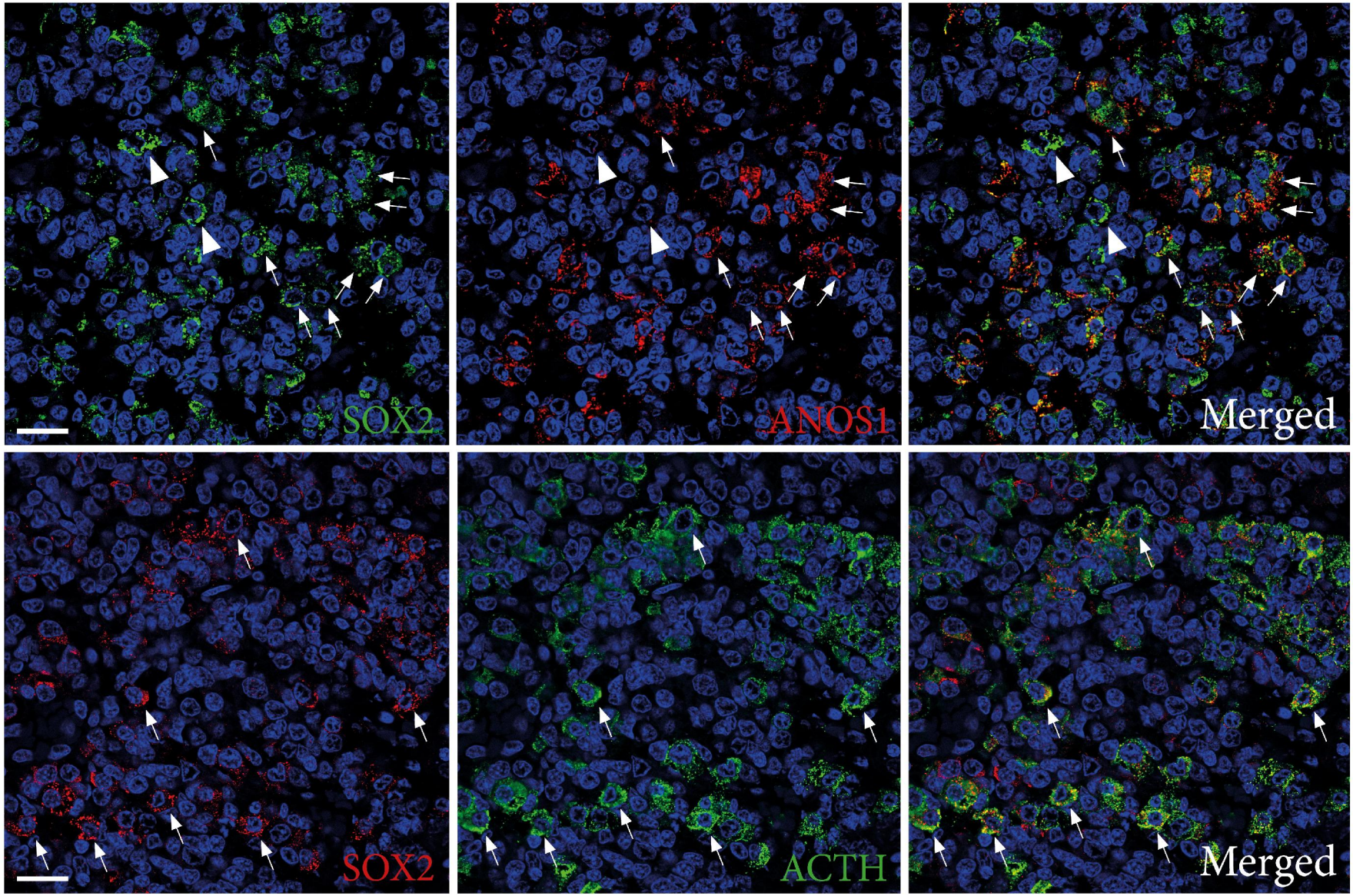
Expression de la protéine *ANOSMIN* dans l'hypophyse fœtale




GH
ANOS1
Merged
LH
ANOS1
Merged
PRL
ANOS1
Merged


TSH
ANOS1
Merged
FSH
ANOS1
Merged
ACTH
ANOS1
Merged

Expression de SOX2 et de l'*ANOSMIN* dans les cellules corticotropes



Conclusion 2

- Le gène *ANOS1* est exprimé dans l'hypophyse fœtale
- Absence d'expression différentielle entre les fœtus filles et garçons (en microarrays)
- La protéine ANOSMIN est exprimée spécifiquement dans les cellules corticotropes
- Les cellules corticotropes expriment également un marqueur de cellules « souches » SOX2
- Rôle de l'ANOSMIN dans les cellules corticotropes ?

Perspectives

- Etudier l'expression de l'ANOSMIN dans des hypophyses fœtales de garçons

- Y-a-t-il des différences entre les hypophyses de fœtus filles et celles de garçons ?

- Avancer sur la caractérisation des cellules SOX2 +,

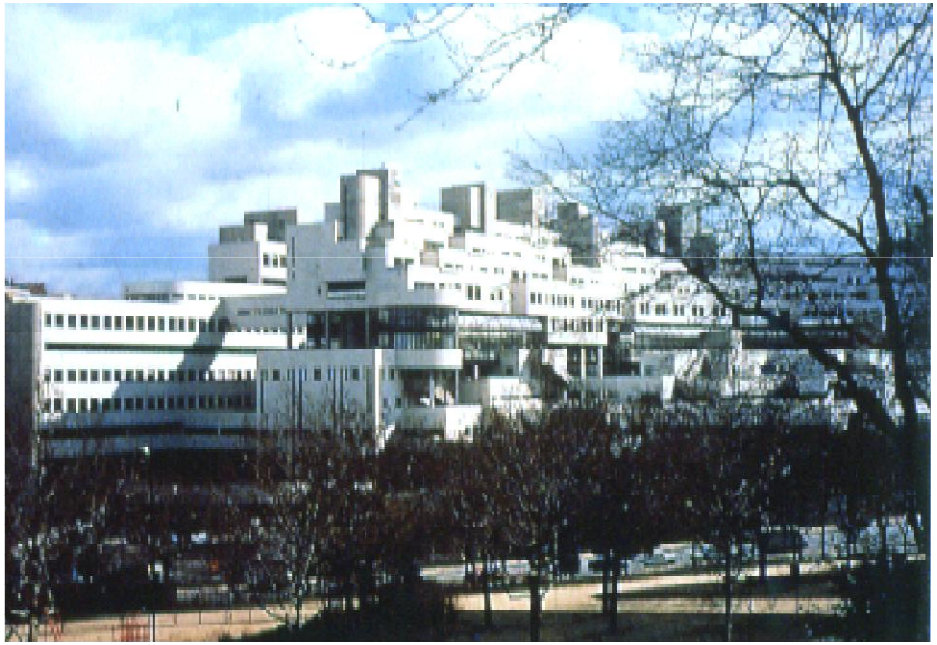
  - ✓ Ont-elles des capacités de cellules souches ?

  - ✓ Peuvent-elles retourner à l'état de cellules souches et donner naissances à toutes les cellules de l'hypophyse ?

INSERM U1141. Robert Debré Hospital

- Audrey Ridoux
- Solène Leroy
- Adeline Bonnard
- Nicolas de Roux

- Juliane Léger
- Jean-Claude Carel
- Dominique Simon



CRMERC: centre de référence des maladies rares de la croissance.