

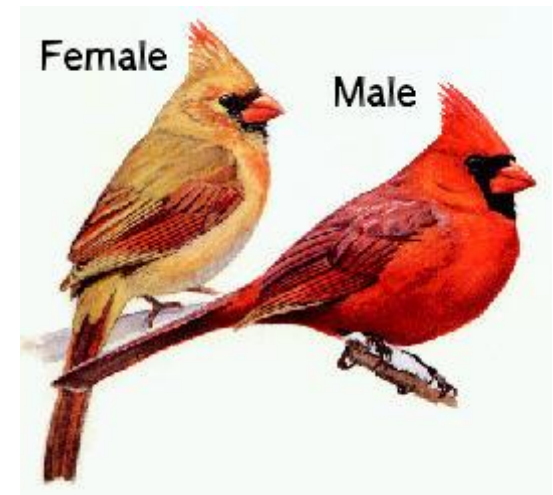
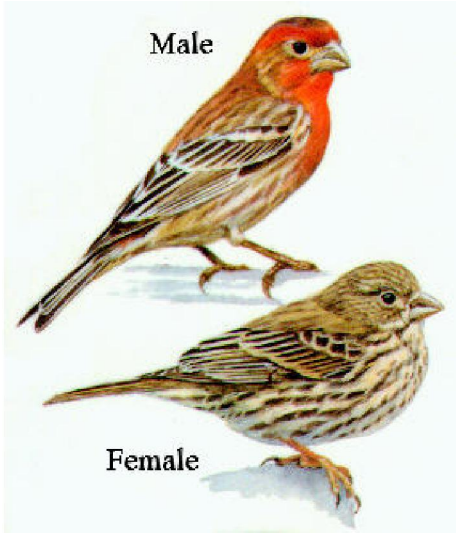


Etude du dimorphisme sexuel en
physiologie et pathologie
endocrinienne, quels enjeux et
questions, quels modèles d'études,
quels financements

Nicolas de Roux.

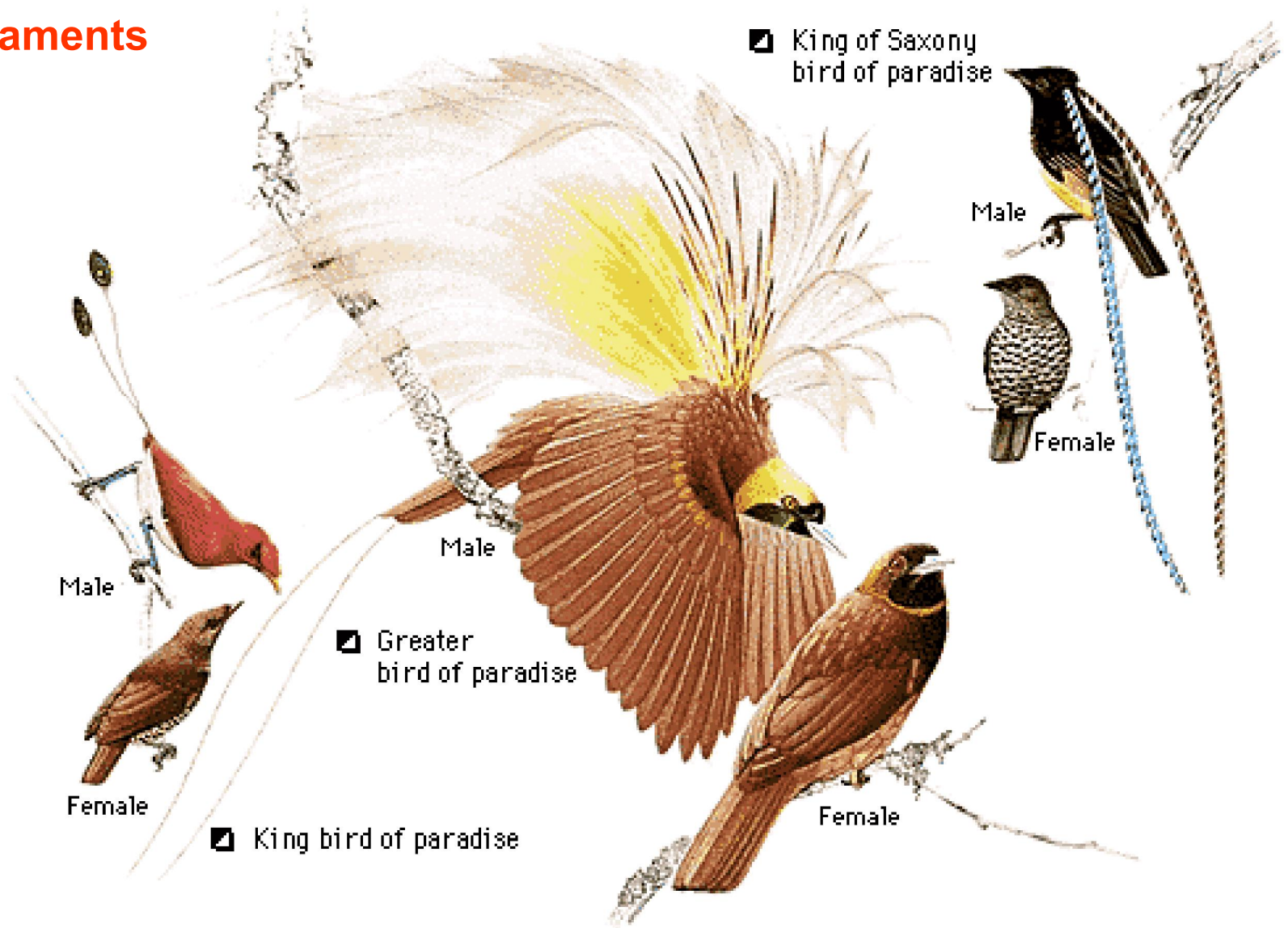
Laboratoire Biochimie-Hormonologie
Inserm U1141
Hopital Robert Debré

Sexual dimorphism



Sexual dimorphism

Ornaments

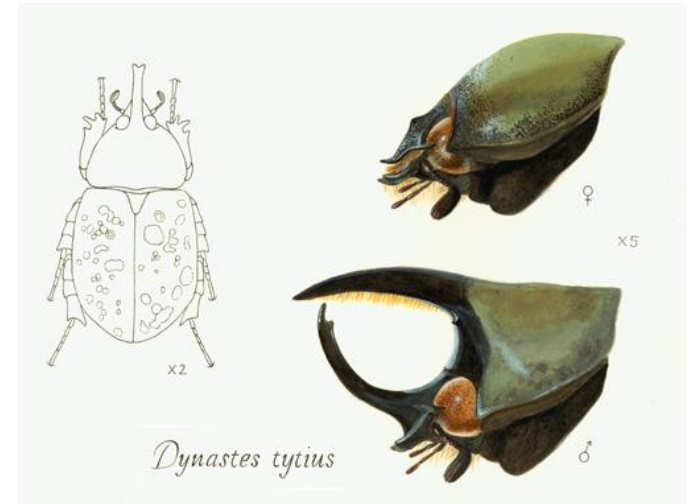


Sexual dimorphism

Weapons



www.bluegreenpictures.com



Dimorphisme sexuel et cerveau



Sexe biologique / Genre

Hormones / Cerveau

Espèce humaine / Animaux de laboratoire

Arguments initiaux sur le lien entre gonades et dimorphisme sexuel du cerveau

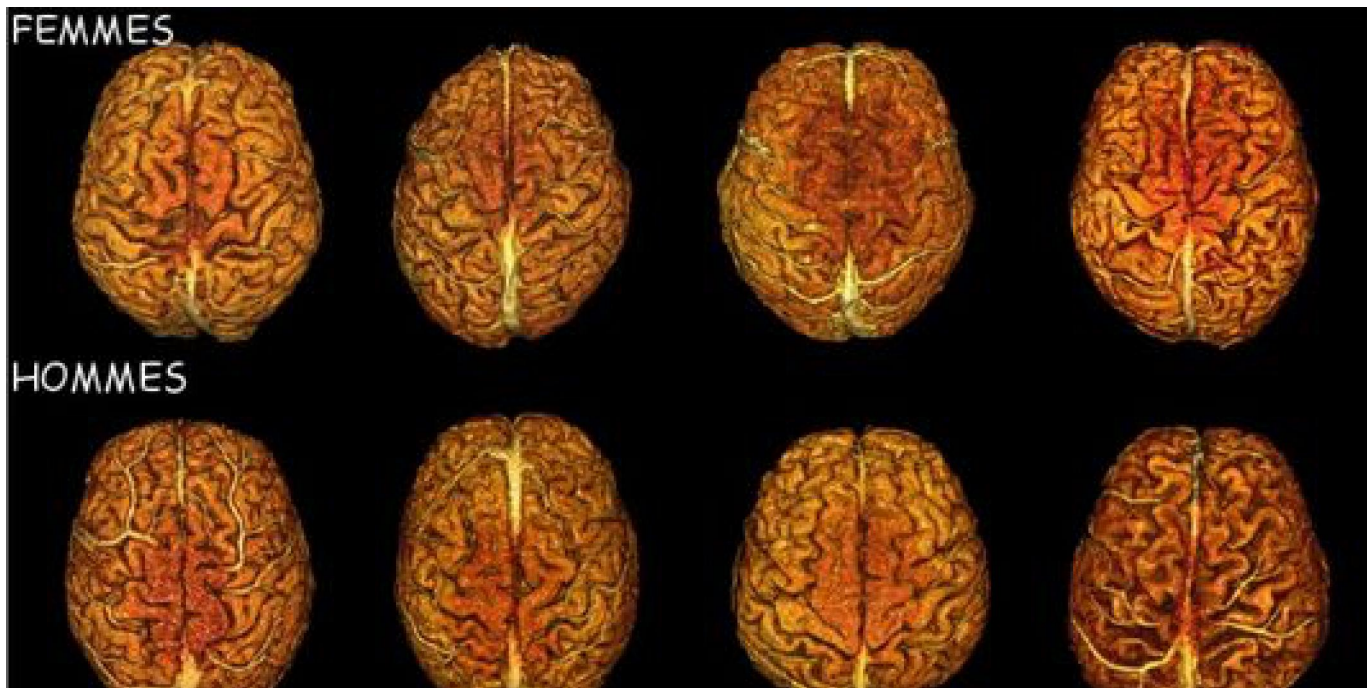
- Liens entre différenciation sexuelle, caractères sexuels secondaires et hormones gonadiques (1950, A Jost).
- Lien entre exposition aux androgènes pendant la grossesse et comportement sexuel du rongeur femelle (1959, Phoenix et al)
 - « Testosterone or some metabolite acts on those central nervous tissues in which patterns of sexual behavior are organized »
- Conséquences neuroanatomiques
 - Rôle des chromosomes sexuels ?
 - Rôle des hormones ?
 - Protéines qui participent au déterminisme sexuel du cerveau?

Le dimorphisme sexuel du cerveau dans l'espèce humaine

Hommes : Fréquence plus élevée des maladies psychiatriques et retard mental

Femmes : Fréquence plus élevée des maladies neurodégénératives

Axe gonadotrope et comportement sexuel.



Les différences neuroanatomiques entre cerveaux male et femelle

Volume cérébral : ♂ > ♀

Volume cortex ® : ♀ > ♂

Substance blanche ® : ♂ > ♀

Amygdale ♂ > ♀

Goldstein et al, 2001

Hypothalamus antérieur ♂ > ♀

Luders et al, 2006

Homosexuels < hétérosexuels

Byne et al, 2001

Transexuels (male vs femelle) < Hétérosexuels (males)

Enfants versus Adultes

Garcia-Falgueras, 2008

Existe-t-il réellement un « cerveau male » et un « cerveau femelle »

Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic

Daphna Joel^{a,b,1}, Zohar Berman^b, Ido Tavor^c, Nadav Wexler^d, Olga Gaber^a, Yaniv Stein^d, Nisan Shefi^{a,b}, Jared Pool^e, Sebastian Urchs^e, Daniel S. Margulies^e, Franziskus Liem^{e,f}, Jürgen Hänggi^f, Lutz Jäncke^f, and Yaniv Assaf^{b,c}

15468–15473 | PNAS | December 15, 2015 | vol. 112 | no. 50

Est il possible de classer les cerveaux en « mâle » ou »femelle » sur des critères d'imagerie ?

- Consistance interne des régions hautement dimorphiques.
- Le cerveau est composé d'une mosaïque de régions sexuellement dimorphiques avec des régions plus « males » et d'autres plus »femelles » au sein d'un même cerveau.
- Absence d'intégration fonctionnelle (Marek, PNAS, Avril 2016)
- La mosaïque de régions dimorphiques du cerveau est in indicateur du sexe (Chekroud et al, PNAS, Avril 2016)

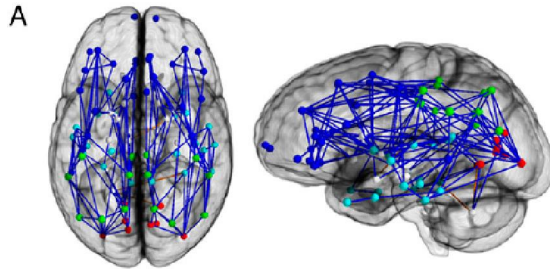
Les différences neuro-fonctionnelles entre cerveaux male et femelle

Sex differences in the structural connectome of the human brain

Madhura Ingahlalikar^{a,1}, Alex Smith^{a,1}, Drew Parker^a, Theodore D. Satterthwaite^b, Mark A. Elliott^c, Kosha Ruparel^b, Hakon Hakonarson^d, Raquel E. Gur^b, Ruben C. Gur^b, and Ragini Verma^{a,2}

PNAS | January 14, 2014 | vol. 111 | no. 2 | 823–828

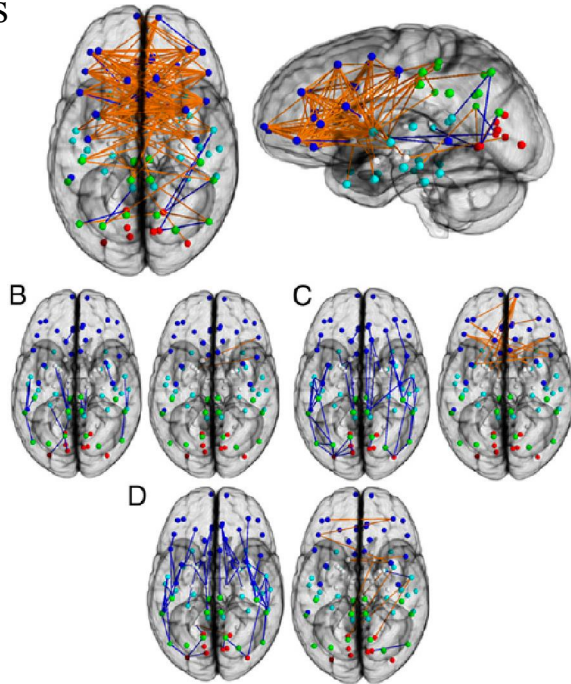
Males



Imagerie en tenseur de diffusion

949 sujets.

Females



The observations suggest that male brains are structured to facilitate connectivity between perception and coordinated action, whereas female brains are designed to facilitate communication between analytical and intuitive processing modes.

Le dimorphisme sexuel du cerveau selon les âges

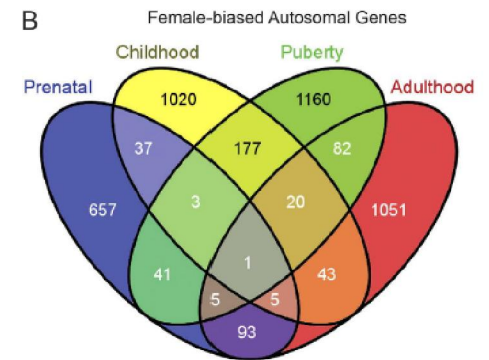
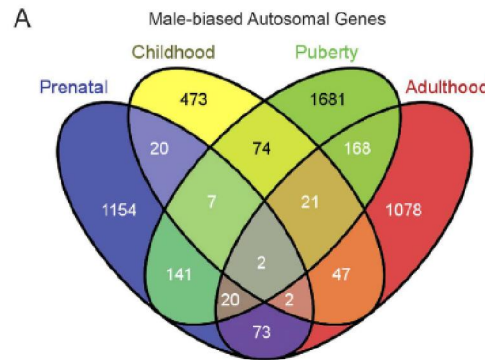
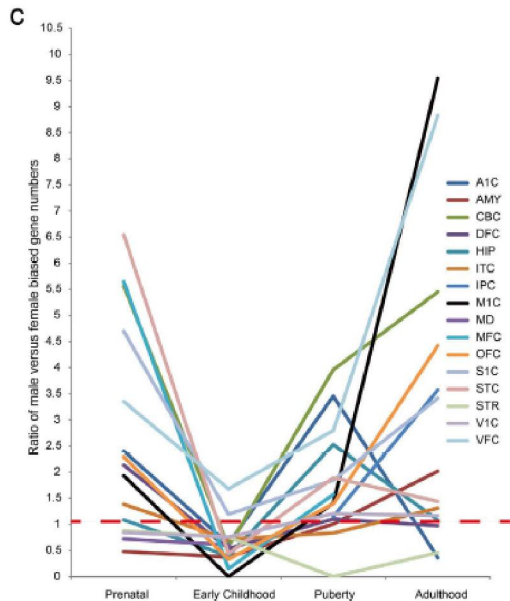
Sex Biased Gene Expression Profiling of Human Brains at Major Developmental Stages

Lei Shi^{1,2,3,4,*}, Zhe Zhang^{1,2,3,*} & Bing Su^{1,2,3}

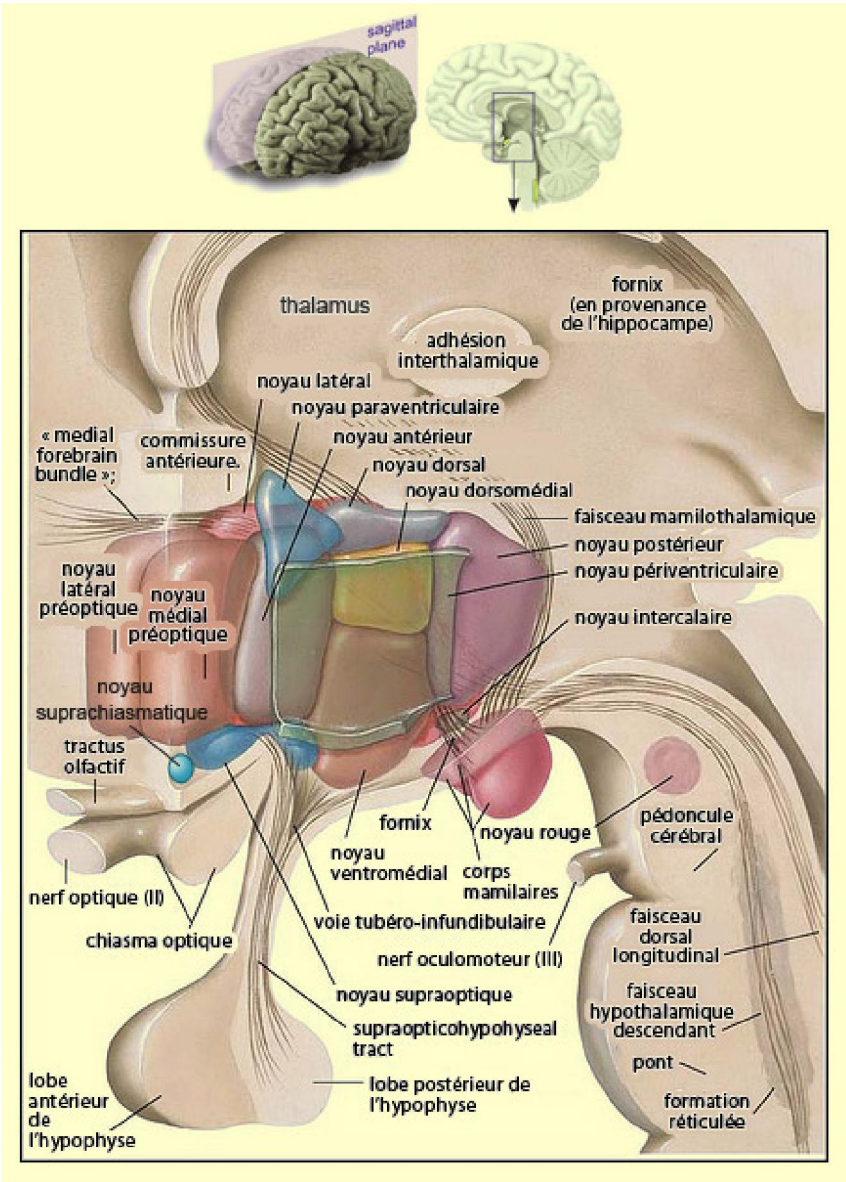
SCIENTIFIC REPORTS | 6:21181 | DOI: 10.1038/srep21181

- Dimorphisme sexuel du transcriptome chez l'adulte
- Quand apparait ce dimorphisme ?

Developmental stage	Age range	Male samples	Female samples
Prenatal	8pcw-24 pcw	4-9	4-8
Early Child	4mos-4yrs	3-6	2-3
Puberty	8yrs-19yrs	2-4	2-3
Adult	21yrs-40yrs </td <td>2-3</td> <td>2-3</td>	2-3	2-3



L'hypothalamus: une région du cerveau fortement dimorphique entre males et femelles



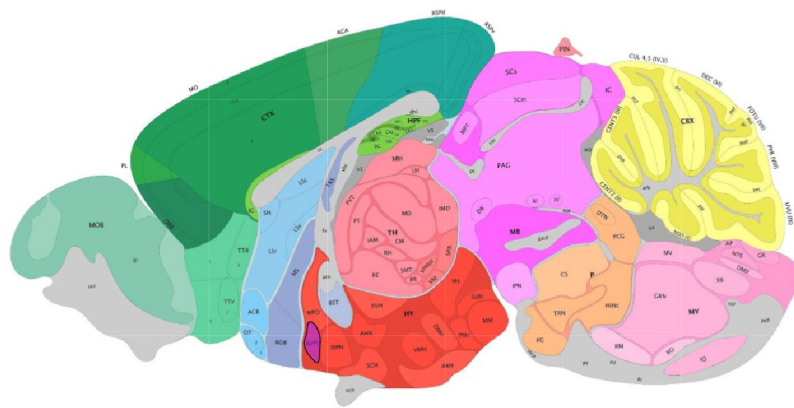
Mouse, P56, Sagittal

Acronym: AVPV

Name: Anteroventral periventricular nucleus

P56, Sagittal

Atlas



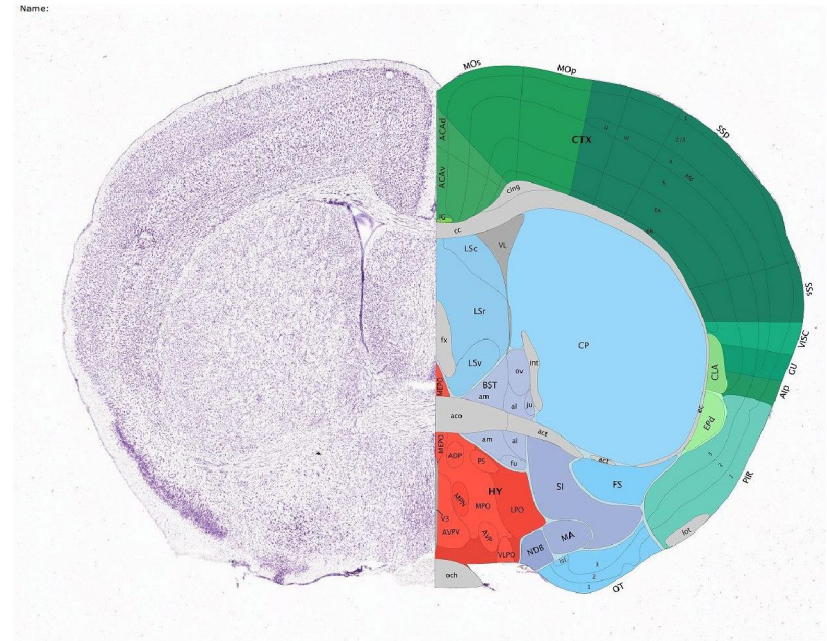
Mouse, P56, Coronal

Acronym:

Name:

P56, Coronal

Atlas



- L'aire pré-optique contient plus de neurones chez le rongeur mâle
 - L'AVPV est plus grand chez la femelle (Dopamine, Kisspeptin)
 - MPOA (medial preoptique area) rôle dans le comportement sexuel du male
 - Microglie

L'interaction système limbique-hypothalamus est sexuellement dimorphique.

Hypothalamic dopamine participates to the sexual dimorphism of parental care and oxytocin secretion

LETTER

doi:10.1038/nature15378

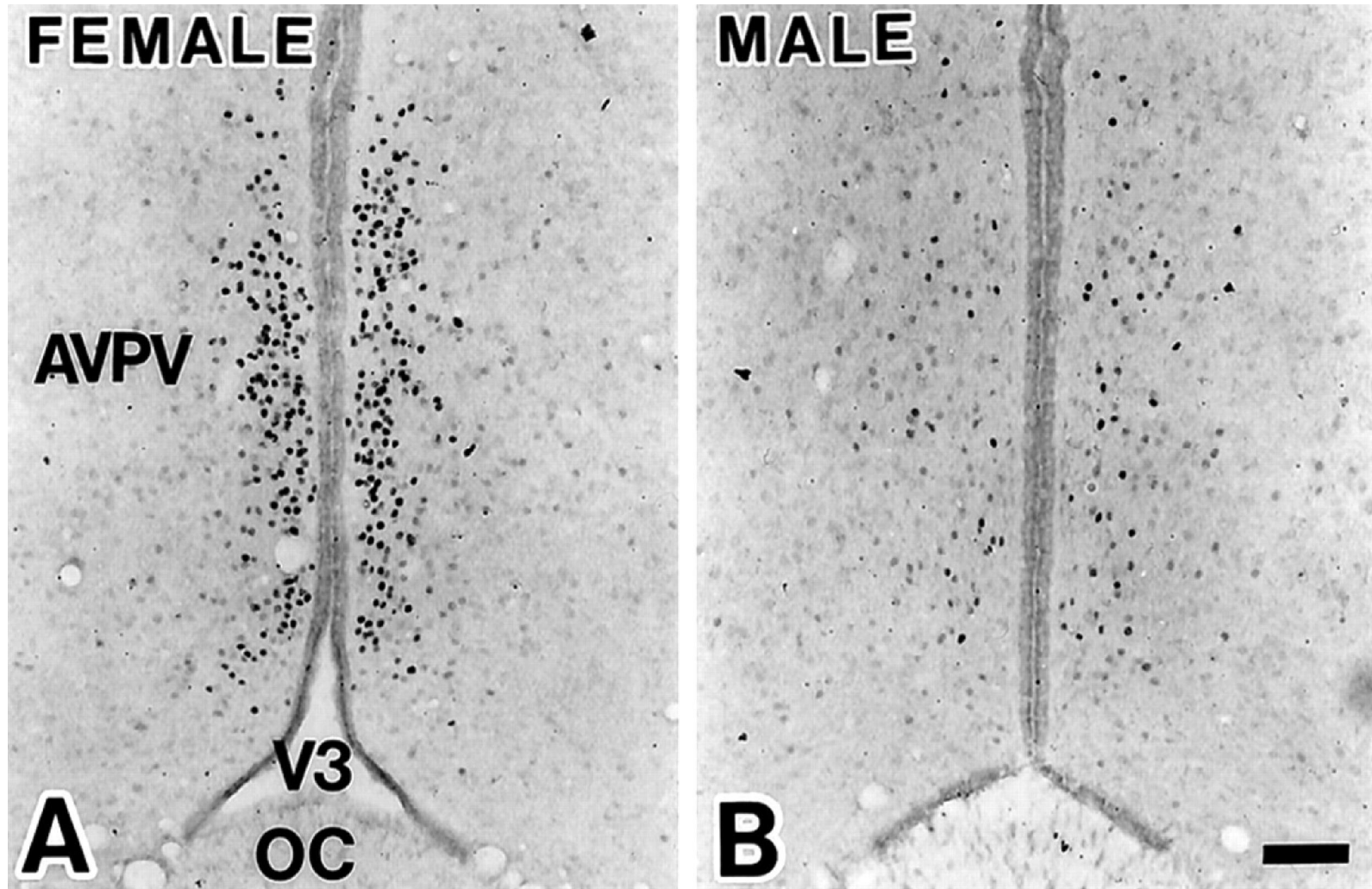
24 SEPTEMBER 2015 | VOL 525 | NATURE | 519

A sexually dimorphic hypothalamic circuit controls maternal care and oxytocin secretion

Niv Scott¹, Matthias Prigge¹, Ofer Yizhar¹ & Tali Kimchi¹

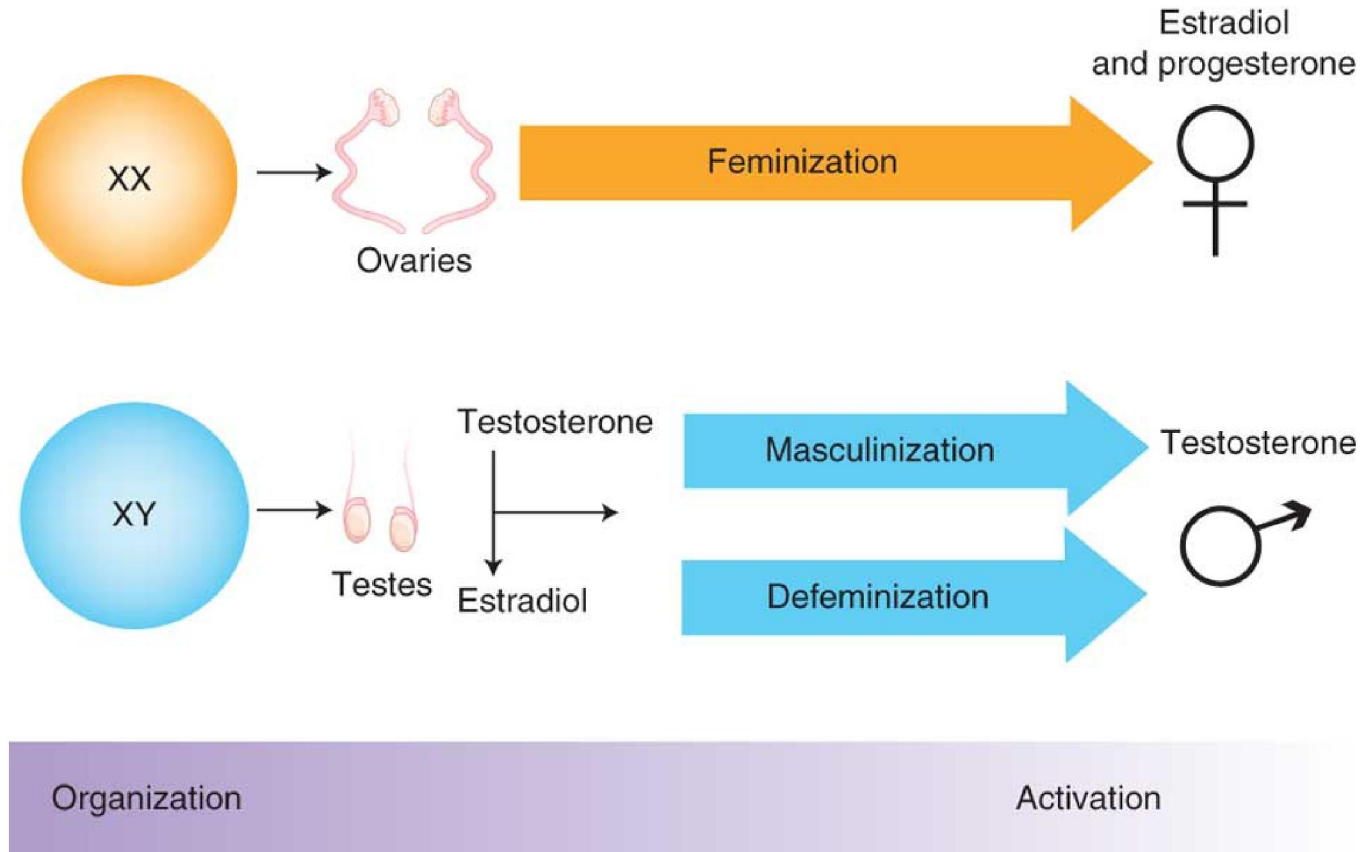
- Parental care is sexually dimorphic
- Virgin females behave maternally at their first encounter of alien pups, while males will ignore them.
- What could be the sexual dimorphic hypothalamic circuit which control this behavior?
- One hypothesis: The **dopamine** circuit

ER β expression is highly dimorphic in Rat AVPV



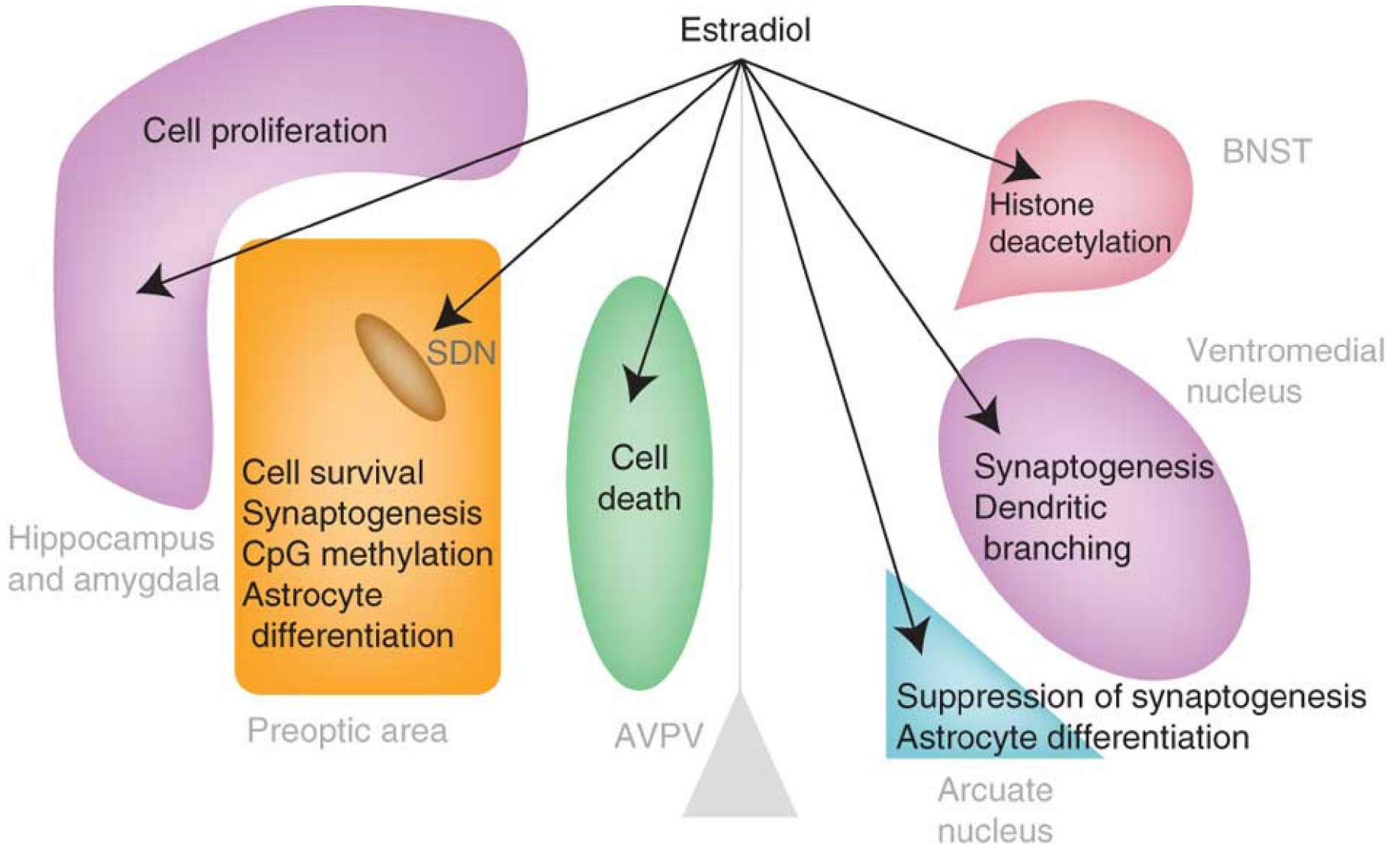
Chitose Orikasa et al. PNAS 2002;99:3306-3311

Le rôle de l'estradiol dans le dimorphisme sexuel du cerveau



- Trois périodes
 - Foetale, Périnatale (rongeurs), mini-puberté, Puberté, Adulte

Mécanismes de la différenciation sexuelle du cerveau par l'estradiol



Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation

Bridget M Nugent^{1,2}, Christopher L Wright², Amol C Shetty³, Georgia E Hodes⁴, Kathryn M Lenz², Anup Mahurkar³, Scott J Russo⁴, Scott E Devine³ & Margaret M McCarthy^{1,2}

VOLUME 18 | NUMBER 5 | MAY 2015 NATURE NEUROSCIENCE

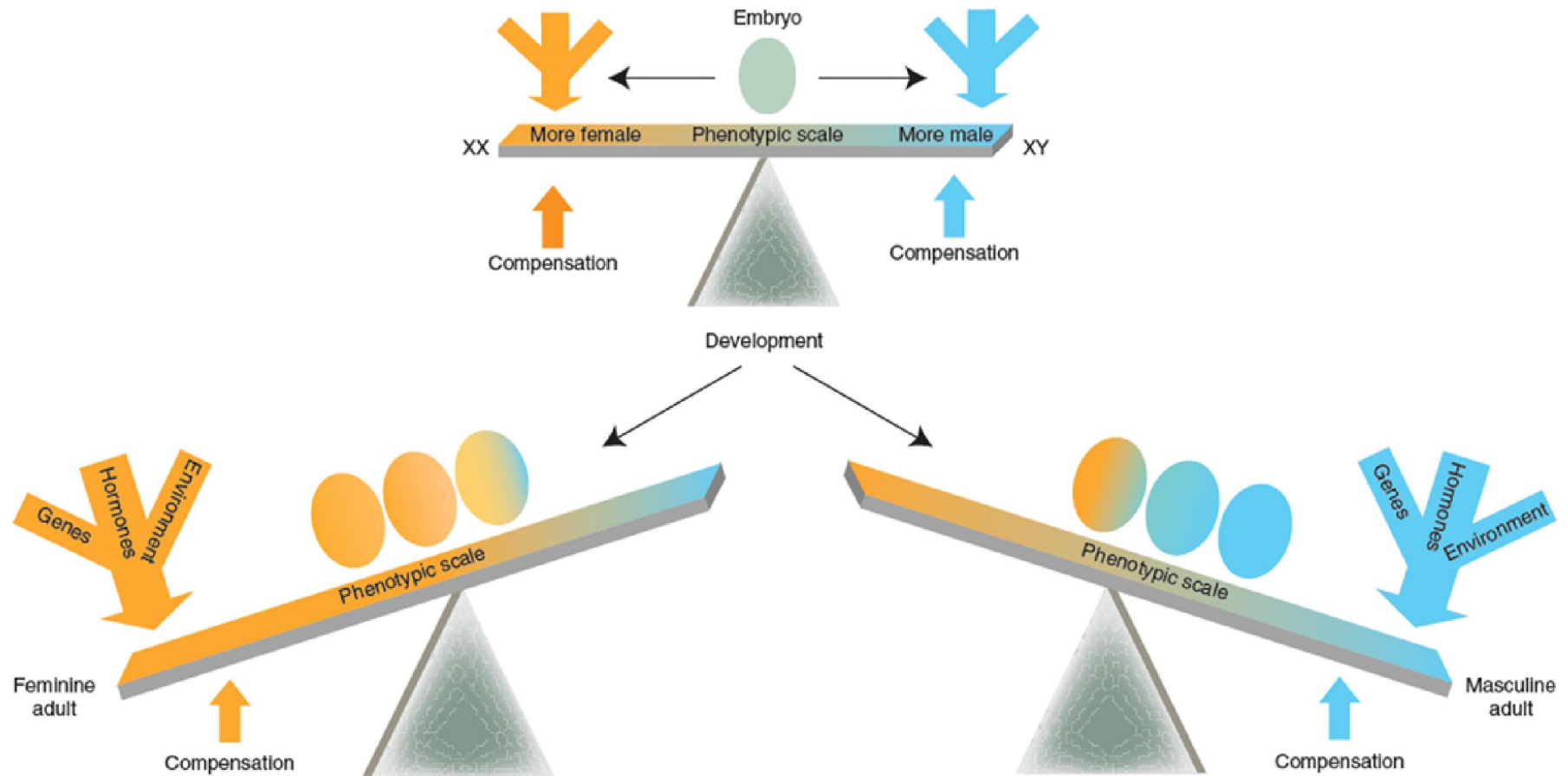
Our data show that

brain feminization is maintained by the active suppression of masculinization via DNA methylation.

Rôle des facteurs épigénétiques dans le développement du dimorphisme sexuel de l'axe gonadotrope ?

- Implication sur la différenciation sexuelle ?
- Implication dans l'initiation de la puberté ?
- Implication dans la dysphorie du genre ?

La différenciation sexuelle du cerveau: un mécanisme complexe impliquant des mécanismes génétiques, hormonaux et dépendant de l'environnement.

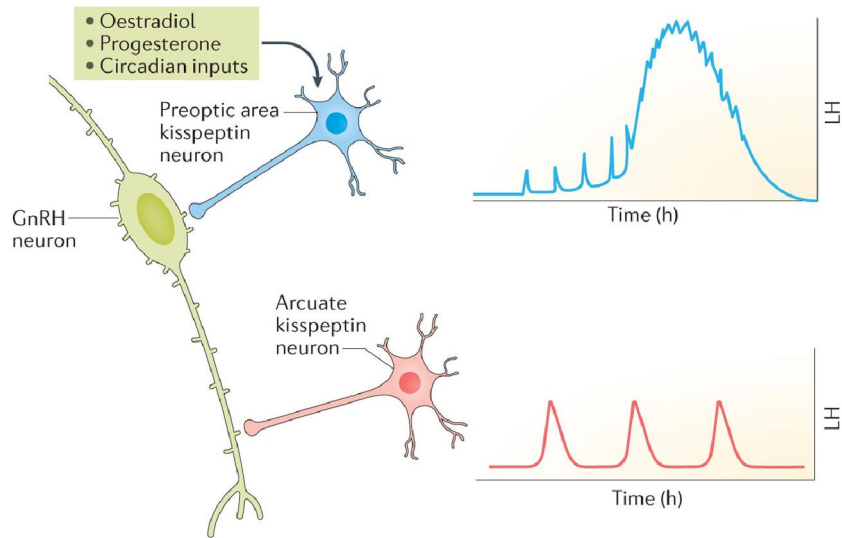


Le dimorphisme sexuel du contrôle central de l'axe gonadotrope: un modèle de dimorphisme sexuel du cerveau

- Quel(s) mécanisme(s) ?

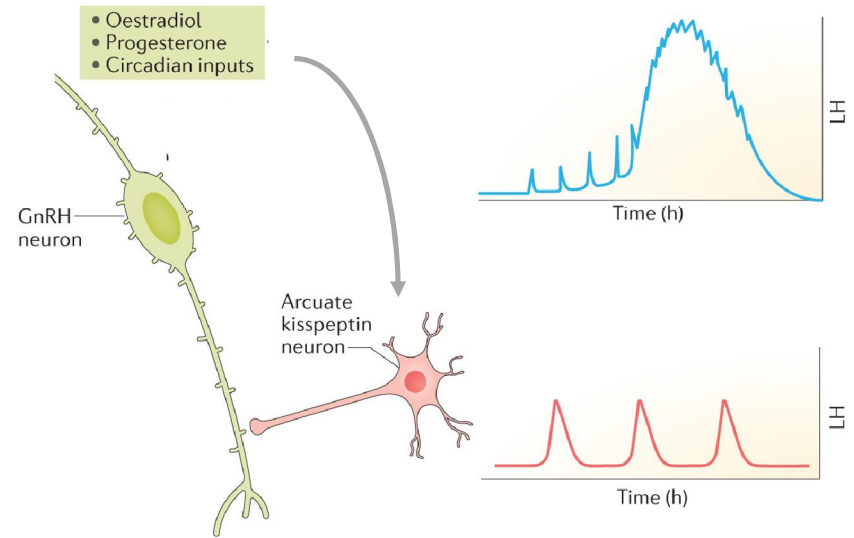
Regulation of GnRH neurons by kisspeptin

Rodents



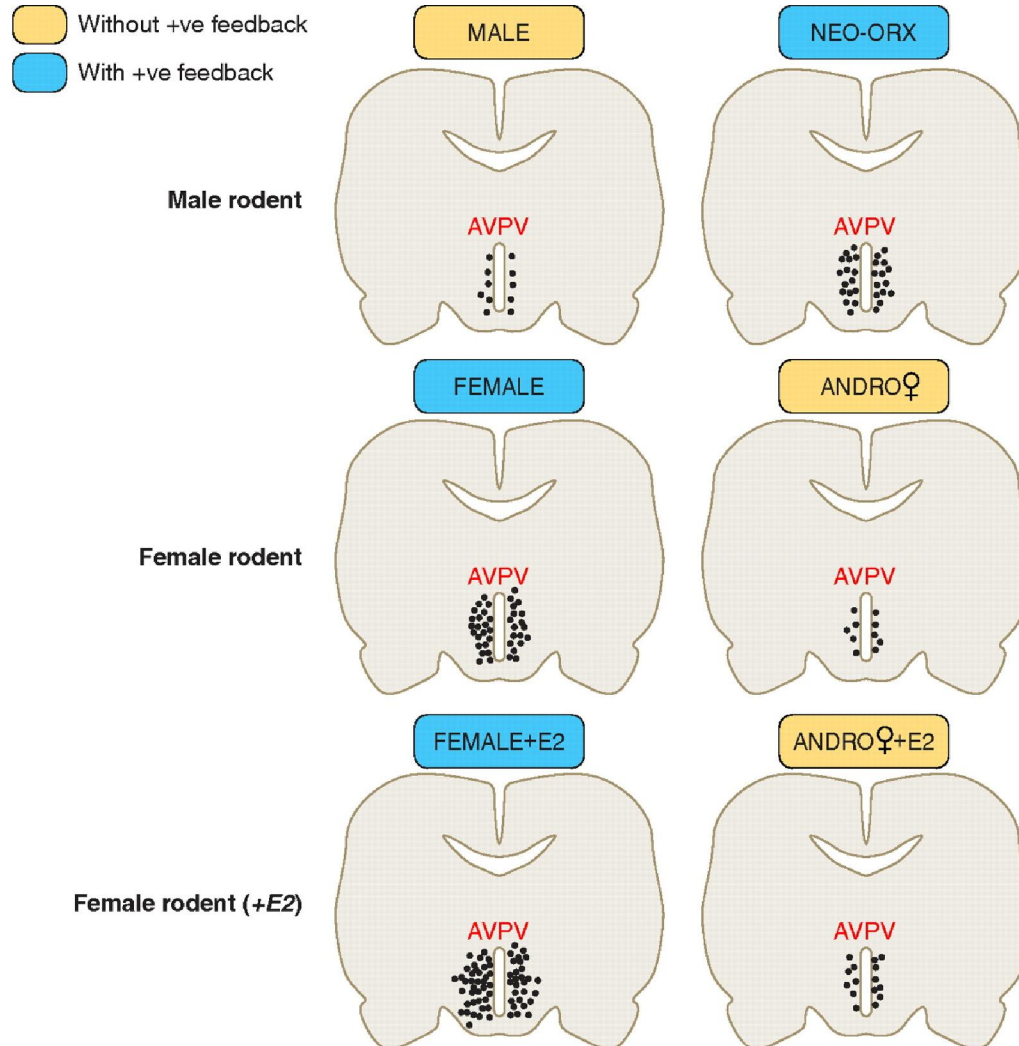
Nature Reviews | Endocrinology

Primates



Nature Reviews | Endocrinology

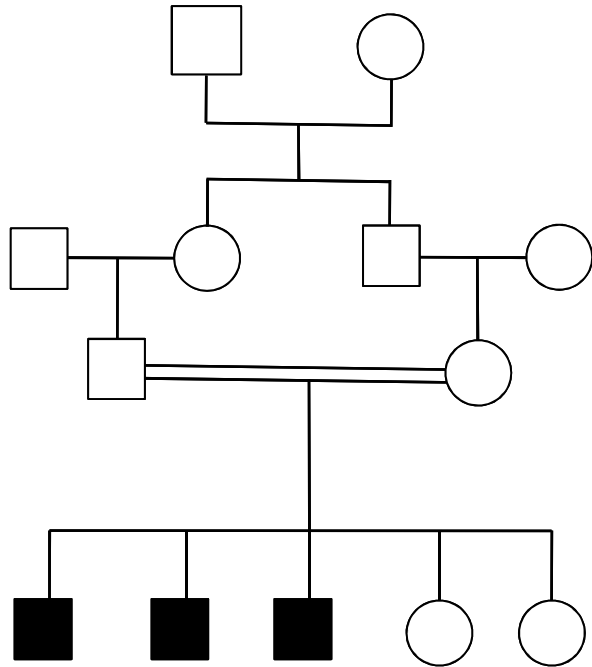
Le dimorphisme sexuel des kisspeptines



Kisspeptin et dimorphisme sexuel du comportement sexuel

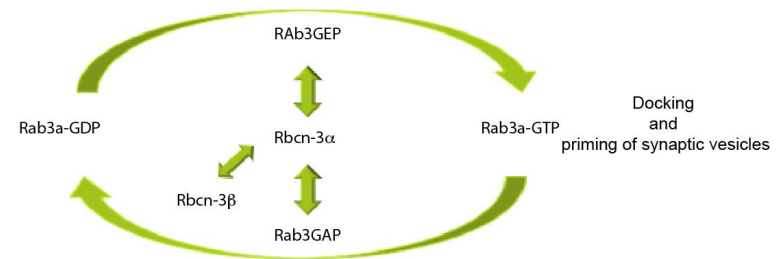
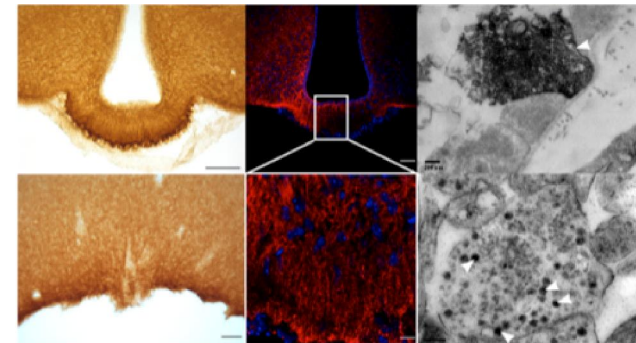
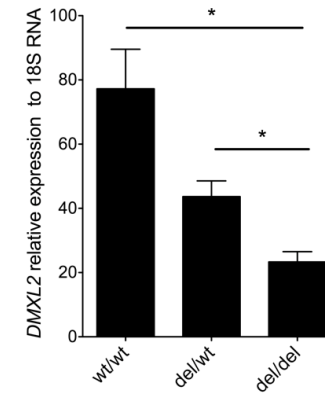
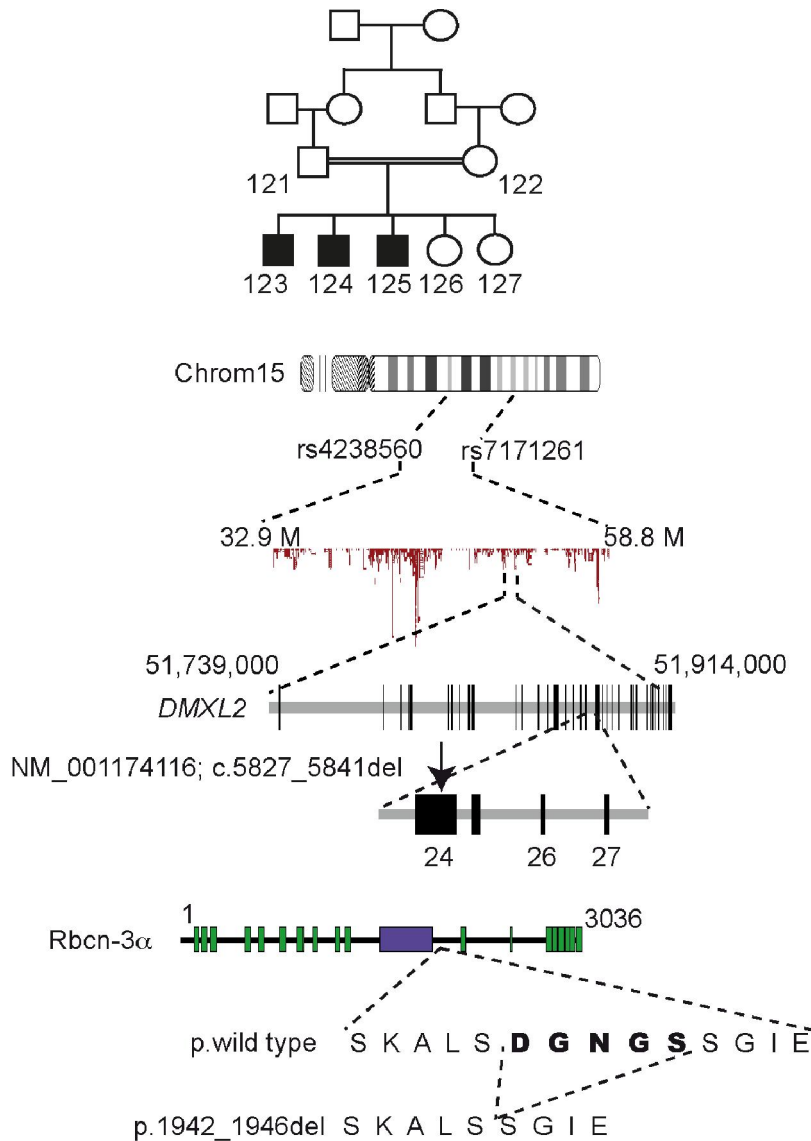
- La déféminisation du cerveau dépend de l'estradiol mais également des androgènes à la naissance.
- Les souris HPG et KISS1R KO ont un pic périnatal de testostérone.
- Kiss1R est requis pour la différenciation sexuelle du cerveau (Kauffman et al, 2007)
- L'activation périnatale de l'axe Kisspeptin-GnRH est nécessaire à la différenciation sexuelle du cerveau (Clarkson et al, 2012; Nakamura et al, 2016)
- Effet kisspeptin dépendant mais testostérone indépendant sur le dimorphisme du comportement sexuel (Nakamura et al, 2016).

Altered sexual dimorphism in the polyendocrinopathy-polyneuropathy syndrome (PEPNS).



- Hypoglycemia at 2 years
- Diabetes mellitus at 14 years
- Central hypothyroidism
- Partial hypogonadotropic hypogonadism
- Ataxia, dysarthria, peripheral polyneuropathia
- Mental disability

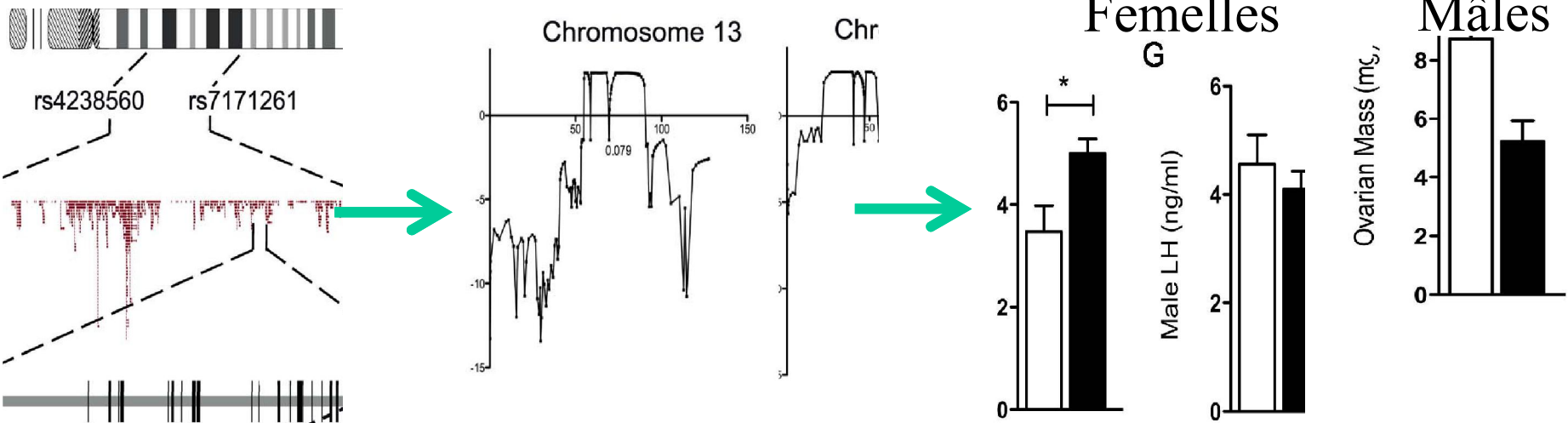
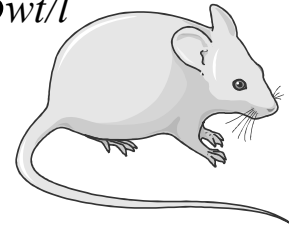
Haploinsufficiency of *DMXL2* causes PEPNS



Haploinsuffisance de *Dmxl2* entraîne une infertilité chez la souris

Haploinsufficiency of *Dmxl2*, encoding a synaptic protein, causes infertility with a loss of GnRH neurons in female mice. Tata B., et al, 2014, Plos Biology

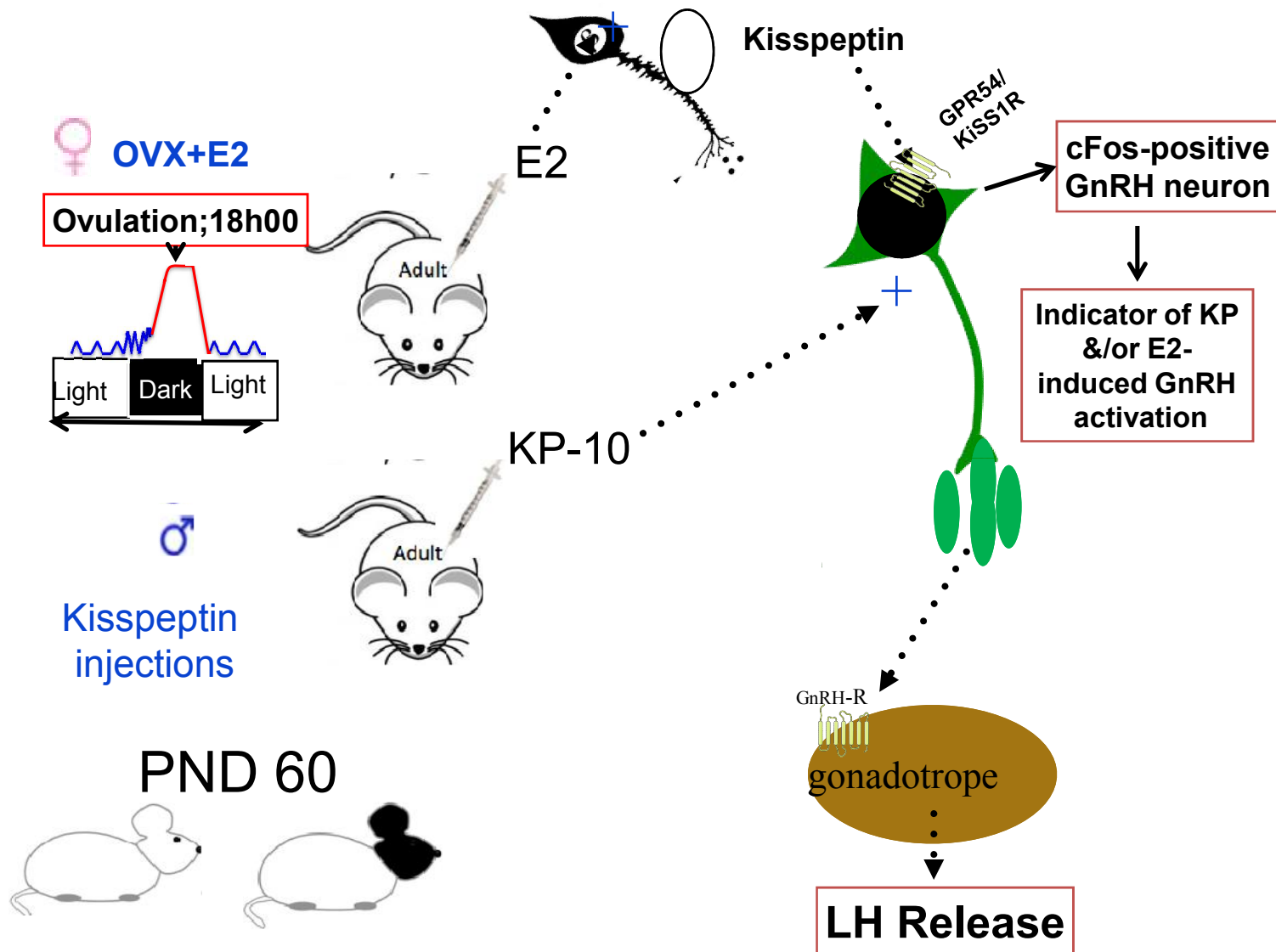
*Nes::cre;Dmxl2^{wt/l}
oxp*



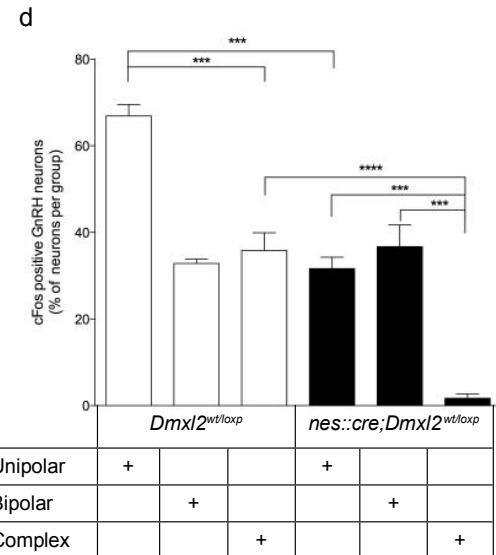
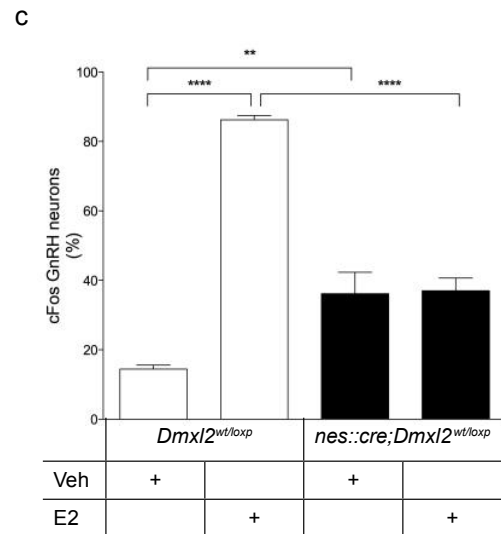
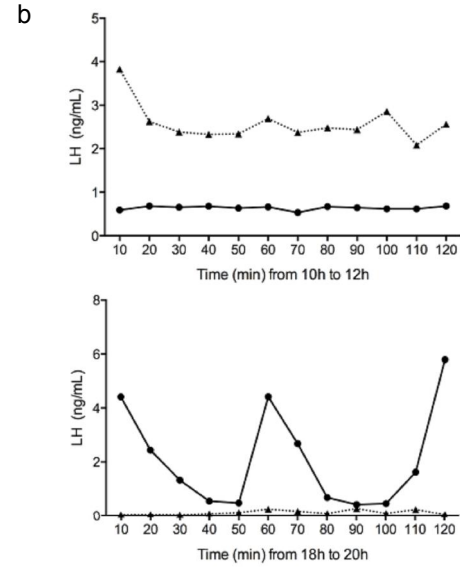
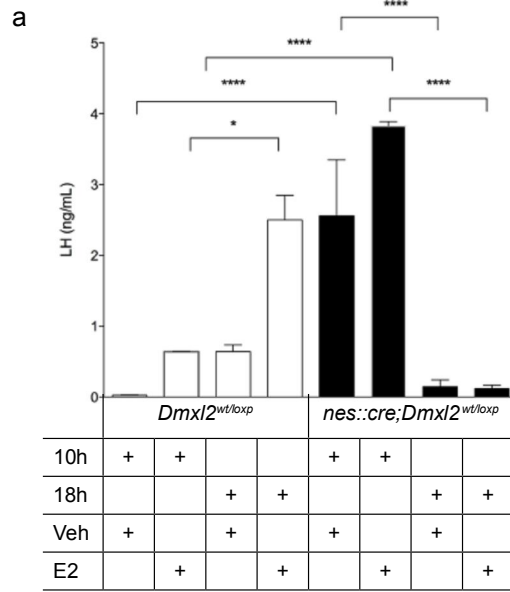
Haplo-insuffisance de *Dmxl2*

Souris *nes::cre;Dmxl2^{wt/loxp}* sont infertiles

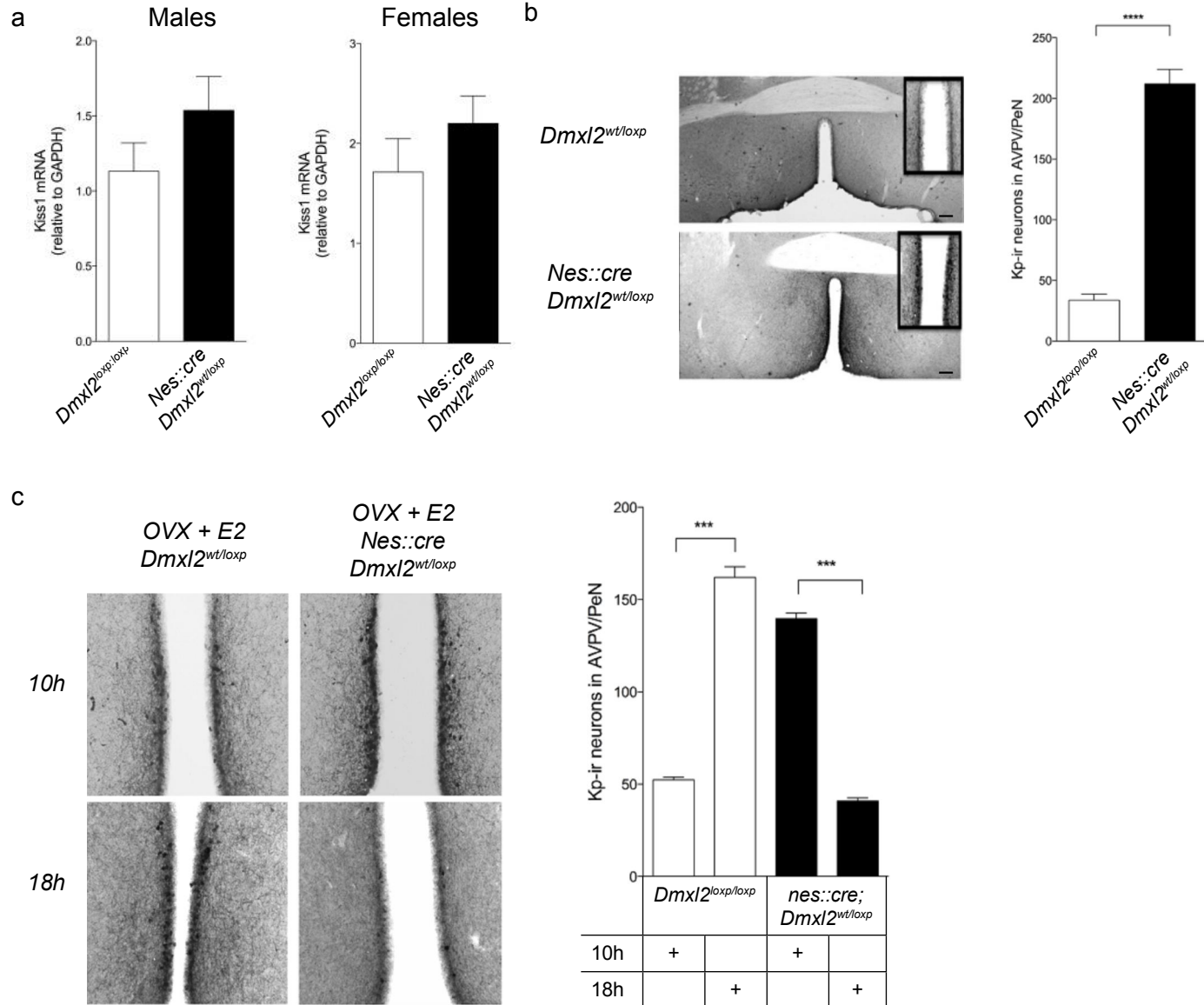
Physiological analysis of the GnRH neuronal network in mice



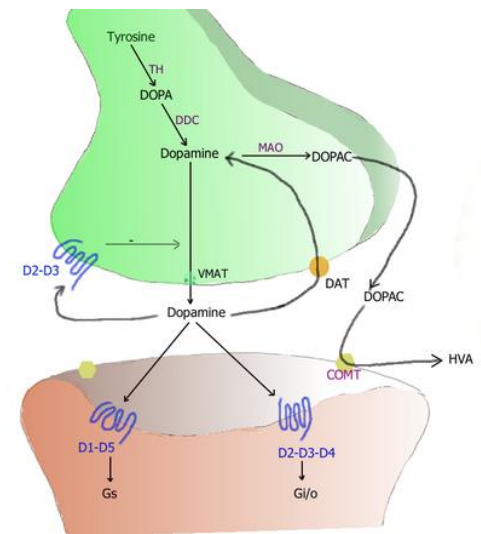
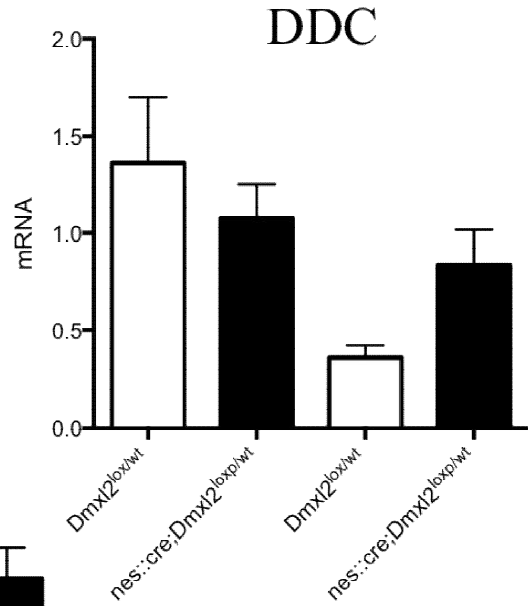
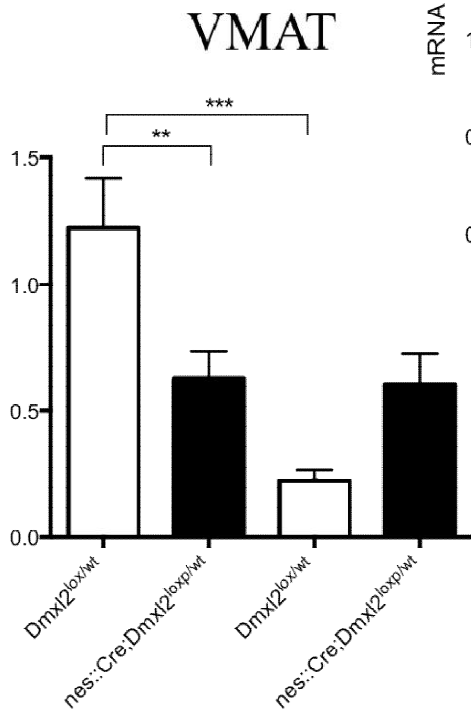
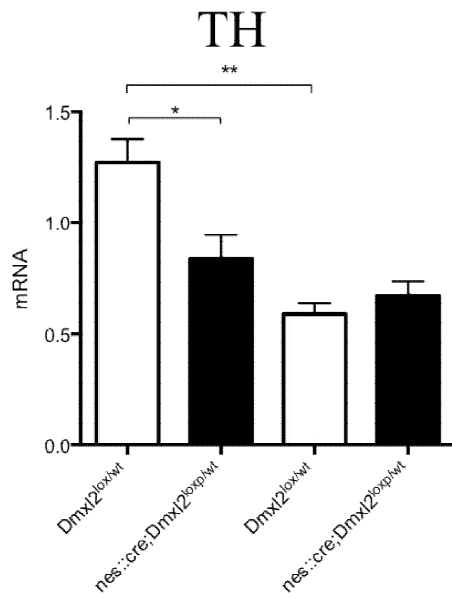
Functional consequences of Dmx12 neuronal knock down in females



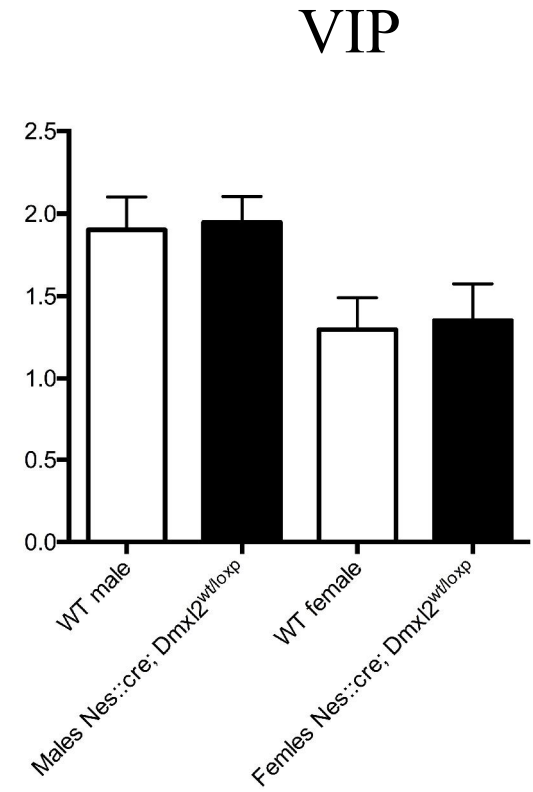
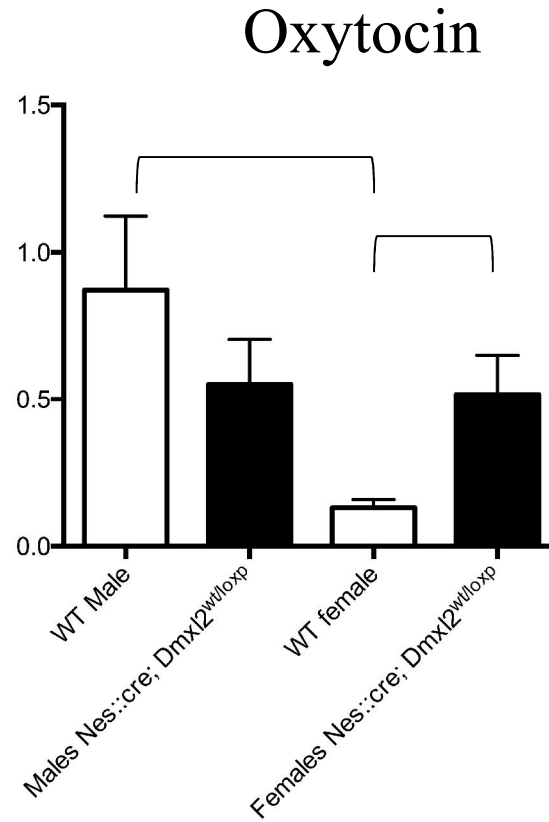
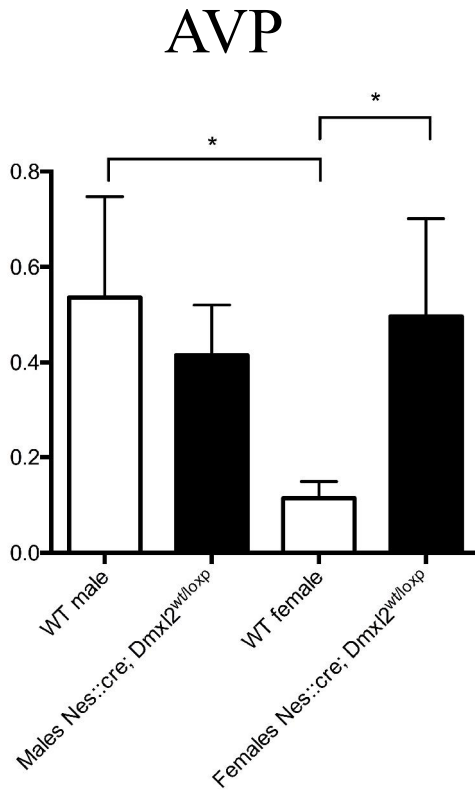
Dmx12^{+/-} male mice display a kisspeptin female immunostaining in the AVPV



The sexual dimorphism of the dopamine pathway is disrupted in Nes::Cre,Dmx12-/+ mice



The sexual dimorphism of neuropeptide expression in Nes::Cre, Dmx12-/+ mice



Conclusion

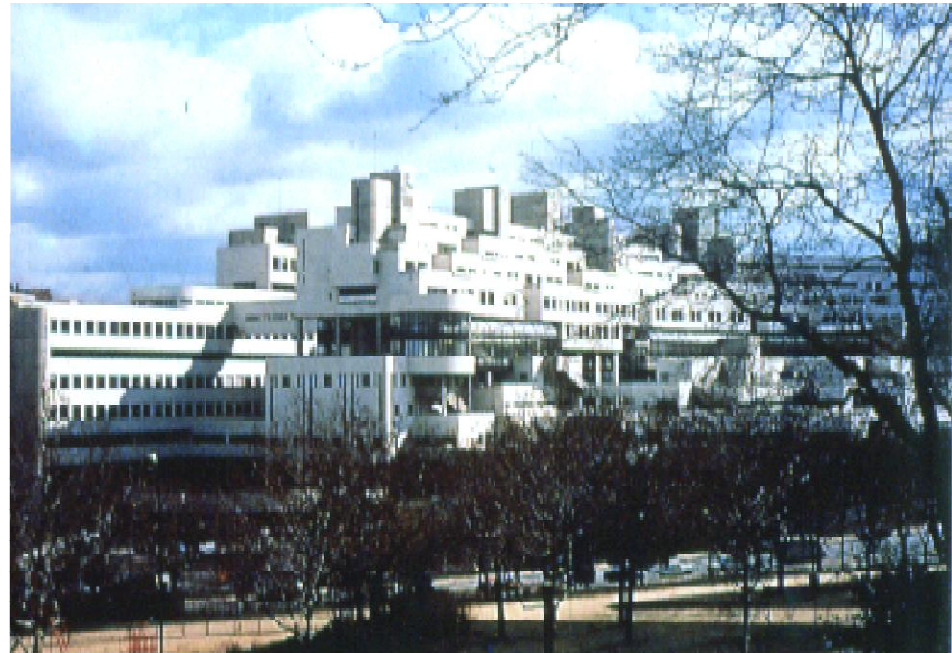
- Le cerveau est organisé différemment suivant le sexe.
- Déféminisation, Masculinisation, féminisation, plusieurs mécanismes complexes, spécifiques d'espèce.
- Hormones: Estradiol, Testostérone
- Chromosomes sexuels. Gènes du dimorphisme sexuel ?
- L'axe gonadotrope: un modèle d'étude du dimorphisme sexuel du cerveau.
- Domaine de recherche d'avenir. Nombreuses applications.



INSERM U1141. Robert Debré Hospital

- Sandrine Jacquier
- Fabien Guimiot
- Keisuke Yoshii
- Carine Villanueva
- Solène Leroy
- Leticia Silveira

- Juliane Léger
- Jean-Claude Carel
- Dominique Simon



Discussion : Dimorphisme sexuel, Endocrinologie, recherche

- Buts

- *Physiopathologiques*

- Synthèse hormonale
- Tissus cibles: OS, poumon, rein, cerveau ?
- Conséquences à court et long terme
- Maladies rares ?

- *Mécanismes cellulaires*

- Rôle des hormones sexuelles
- Rôle des chromosomes sexuels ?
- Autres gènes ? Gène(s) du dimorphisme sexuel ?
- Epigénétique
- Facteurs de l'environnement

- Groupe de travail ?

- Modèles

- Rongeurs
- Primates
 - Singe ?
 - Homo sapiens ?
- Autres ?