

# SOBER GROUP

## SEX ON BRAIN EUROPEAN RESEARCH GROUP

Groupe SOBER

Groupe de recherche sur le sexe et le cerveau

Effets du blocage des récepteurs de la gonadolibérine sur le développement du cerveau et des comportements des humains et animaux



Sex on Brain European Research

**SOBER**

**sfi** = Centre for  
Research-based  
Innovation

**SOBER est un partenaire de ADHA**

**The Innovation Centre on Ageing and Cognitive Impairment**

Le centre d'innovation sur le vieillissement et les troubles cognitifs

*From Alzheimer disease to healthy ageing – ADHA*

De la maladie d'Alzheimer au vieillissement sain - ADHA

**CMBN – Le premier et principal Centre d'excellence dans le domaine de la biomédecine en Norvège.**



CENTRE FOR  
MOLECULAR BIOLOGY  
AND NEUROSCIENCE

Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap

**WWW.CMBN.no**



Norwegian  
Centre of  
Excellence

## 10 ans d'excellence dans le consortium proposé

Publications: > 400

Indice H: 13-25

Patients: > 100

Prix: 3 Prix Anders Jahre

Prix le plus prestigieux en médecine dans les pays nordiques (après le prix Nobel)

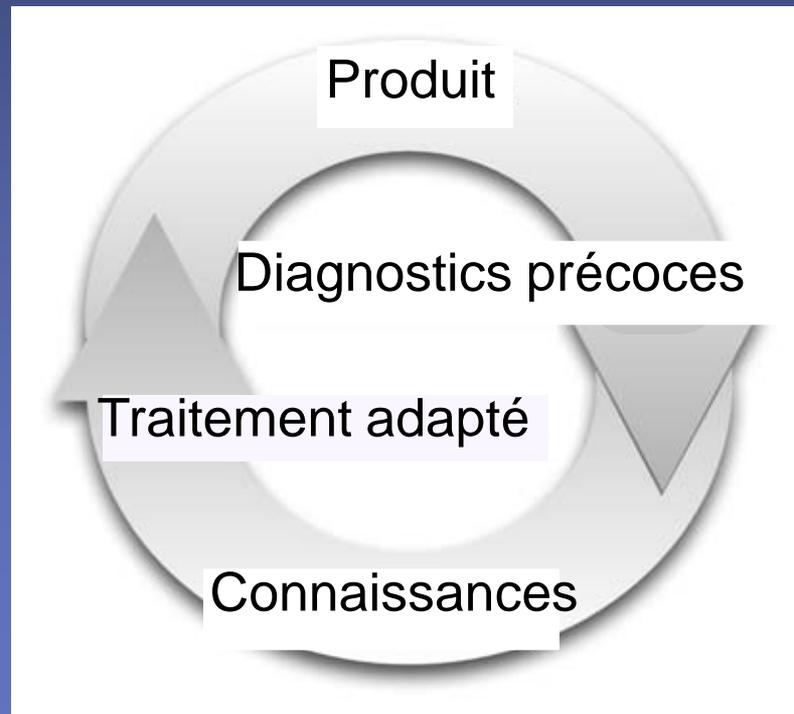
2 Prix King Olav V's  
Mead Johnson Award  
Prix Eli Lilly  
Prix Innovation

On retrouve dans l'équipe de neuroscience du CMBN certains des scientifiques les plus fréquemment cités dans le domaine (source: ISI Highly Cited Scientists)

# Centre d'excellence en innovation supportée par la recherche

ADHA

De la maladie d'Alzheimer au vieillissement sain - ADHA  
Le centre d'innovation sur le vieillissement et les troubles  
cognitifs



# Nouvelles technologies potentielles

- 2010-2016
- Développement de médicaments diagnostiques pour les démences et troubles cognitifs
- Développement de médicaments améliorant le développement cognitif



# Groupe SOBER

## Différences de sexe du cerveau GNRH



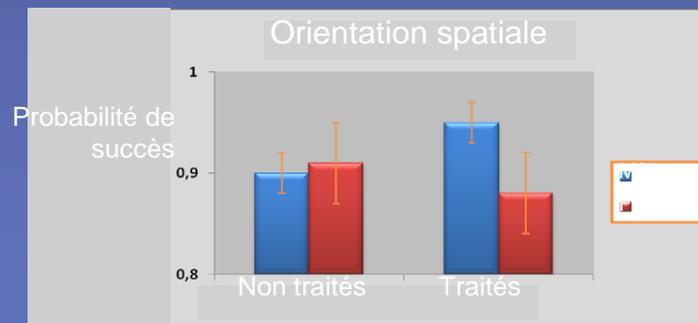
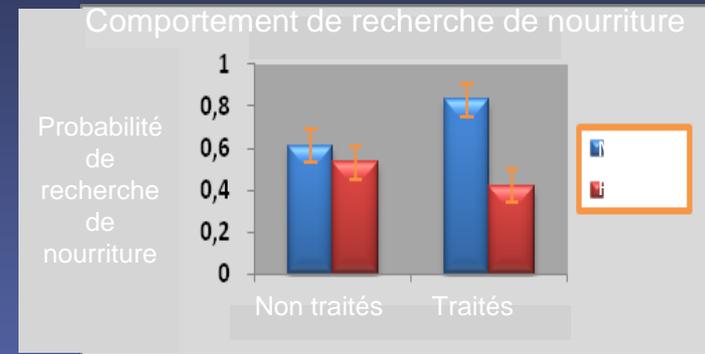
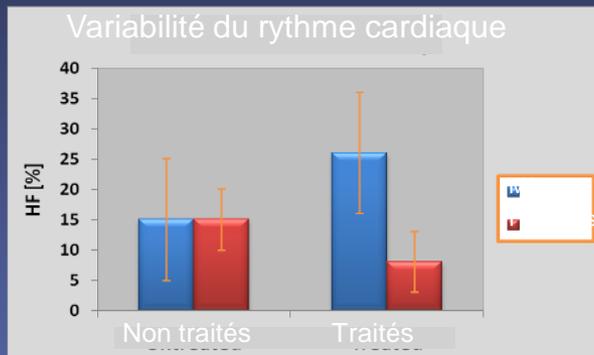
Ira Ronit Hebold Haraldsen, MD, PhD  
GI-section, Department of Neuropsychiatry, Centre of Clinical  
Neuroscience, Oslo University Hospital – Rikshospitalet - Norway

# Hypothèse

Les différences de sexe dans le développement du cerveau sont préprogrammées et non pas modulées par des stéroïdes

Est-ce que les différences de sexe neuromorphologiques, neurophysiologiques et de fonctions cognitives se développent même lorsque la puberté est bloquée au niveau des précurseurs stéroïdiens?

# SOBER - Certains de nos résultats sur les moutons



# Concept

L'effet des GnRHR sur la réponse cellulaire est indépendant de l'effet de l'oestrogène et de la testostérone !

Les fonctions des lobes temporaux et frontaux seront manipulées en des réseaux neuronaux plus flexibles chez les garçons/ mâles adolescents:

- Nos moutons arrêtés au stade prépubère ont démontré une augmentation des attitudes de “gambling”, recherche de nouveautés, attitude d'orientation spatiale, etc.

Les fonctions des lobes temporaux et frontaux seront manipulées en des réseaux neuronaux plus flexibles chez les filles/ femelles adolescentes:

- Nos brebis arrêtées au stade prépubère ont démontré un faible taux de comportements exploratoires (moins de “gambling”, moins de recherche de nouveauté, moins d'agressivité)

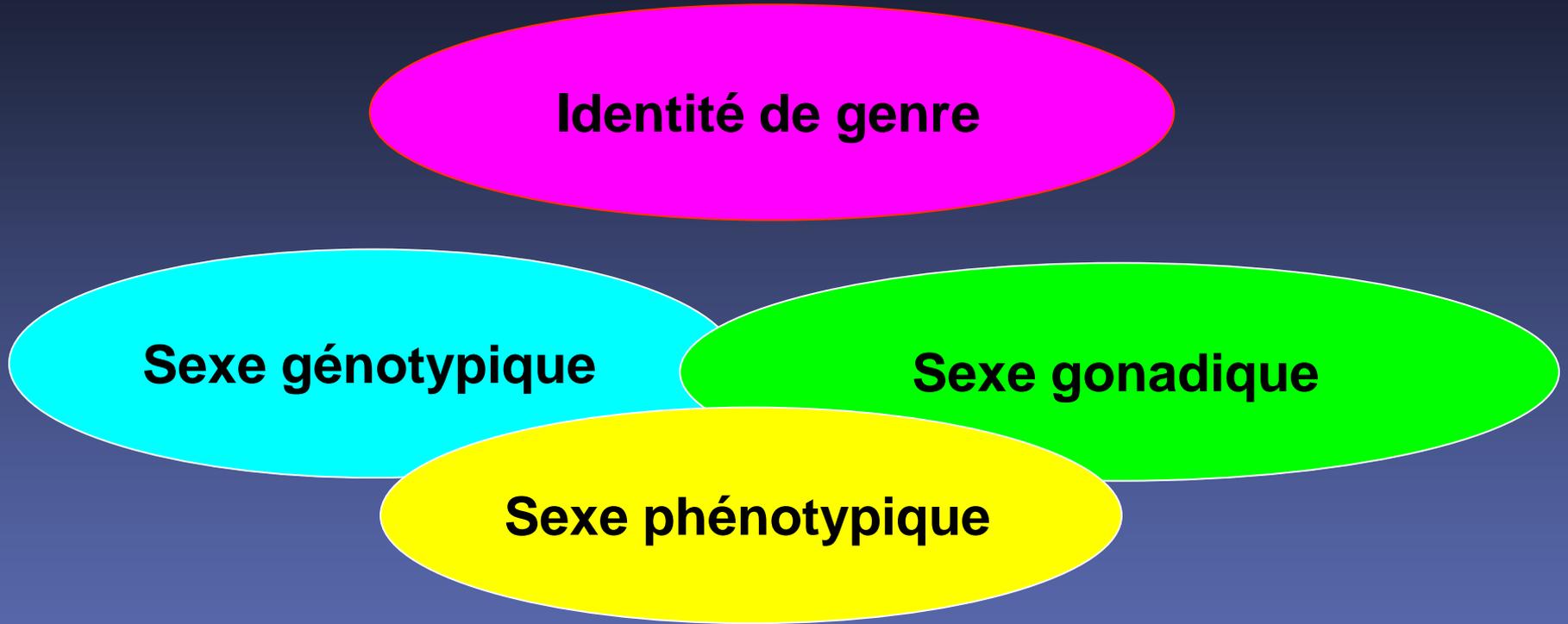
# SEXE

**Identité de genre**

**Sexe génotypique**

**Sexe gonadique**

**Sexe phénotypique**



**Phénotype**

**Identité de  
genre**

**Récepteurs  
d'androgènes  
périphériques**

**Organes sexuels**

**Androgènes  
dans le SNC**

**Gènes**

**Oestrogènes  
dans le SNC**

**Récepteurs  
d'oestrogène  
périphériques**

**Influence sociale**

**Environnement**

# MYTHE - YOUNG 1961

Le terme **activationnel** pour des effets réversibles par hormones sur la stimulation de comportements sexuels chez les adultes

Le terme **organisationnel** pour des effets permanents de la testostérone lors de la vie périnatale sur la diminution de l'effet de l'oestrogène lors de la vie adulte

# En dépit des milliers d'études sur la morphologie fonctionnelle, nous ne savons toujours pas

- comment et
- si

ces différences sexuelles contribuent à des différences comportementales selon les sexes.

Les différences dans les structures, bien souvent, ne provoquent pas de changements comportementaux. De même, des différences de comportements n'impliquent pas nécessairement des structures différentes

- 1. La fonction du circuit neuronal est avancée**
- 2. Il est difficile de lier la morphologie à la fonction**
- 3. Nous sommes attachés à l'idée que les différences sexuelles présentes dans les structures neuronales produisent des différences de sexe dans les comportements**

- **1970**                    **Mc Ewen – moins d'épines dendritiques dans l'APO**
- **1976**                    **Nottebohm – différences de sexe dans les chants d'oiseaux**
- **1978**                    **Gorki – aire préoptique (APO/HA = NSD)**

Toutefois

Les lésions de l'APO ou du NSD ne provoquent pas de changements de comportements sexuels chez le mâle

Les manipulations périnatales du système T augmentent le volume des NSD mais n'affectent pas les comportements

Turkengurg, Ito, Houtsmuller, Brand, Auger, McCarthy. Todd, Powers, Paredes, Roselli

# Autre mythe: Noyau interstitiel de l'hypothalamus antérieur (INAH3)

## Orientation sexuelle

Comment une souris peut-elle démontrer différentes préférences de partenaire sexuel tout en n'ayant pas de différences sexuelles dans ces aires?

**Connexion et fonction des cellules vs nombre et taille des cellules**

LeVay , Byne

De quoi avons-nous besoin:

Études sur les “neurotransmitter, receptoragonist/antagonist, knock in and knock out”

**Pourquoi:**

**La densité des épines dendritiques des synapses des neurones de l'APOM corrèle bien avec les comportements sexuels mâles**

**Mais quelle est la signification fonctionnelle de cela?**

**Quelle est la nature de tels neurones?**



Les différences sexuelles ne seront pas expliquées par une surestimation des différences de sexe du cerveau

Les différences de sexe sont la norme

Les différences de sexe du cerveau protègent les différences comportementales



Kisspetin

Kisspetin neurons stimulate GNRH neurons

# Une petite révolution:

## La suppression d'un seul gène dans un canal ionique

- La suppression du Trpc2 éradique les comportements sexuels différents chez les mâles

mais

- Change les comportements des femelles en comportements sexuels mâle

ainsi donc

- Les processus médiés sont réprimés chez les mâles et activés chez les femelles

# La dépendance au contexte

Søderstren, Gerall, Olster, De Vries, Rosen, Lonstein etc

- Les hormones dispensées lors de stades prénataux ne changent pas de manière irréversible la sensibilité aux hormones et les comportements à l'âge adulte
  - qu'arrive-t-il lors de la puberté
- Et dans certaines souches, jusqu'à 50% des mâles intacts agissent comme le sexe opposé

# Conditions d'expérimentation

- **Contacts tactiles (gants chauds vs gobelets de plastiques)**
- **test de rotations mentales – figures vs formes humaines**
- **Test de math**

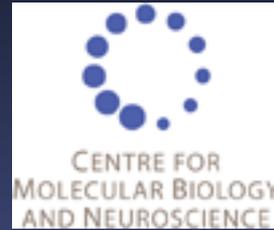
- 
- **Les mâles et les femelles peuvent tous deux produire des comportements typiquement masculins et féminins, mais ils utilisent différentes stratégies**
  - **Les différences de sexe sont la norme**
  - **Les différences de sexe dans les structures neuronales peuvent tout aussi bien prévenir les différences de sexe dans les comportements**

- **Mais les différences XX et XY sont seulement exprimées dans quelques tissus pendant de courtes périodes de la vie**
- **chez les souris, le SRY est seulement exprimé pendant une demi-journée pour déclencher le phénotype par l'entremise des cellules de Sertoli**

- **Le contexte peut influencer l'expression des gènes**
- L'étude de l'élimination sélective génétique, de la réintroduction et du blocage de récepteurs des éléments sexuellement dysmorphiques peut nous éclairer
- Les différences sexuelles ne spécifient pas directement les comportements, mais encodent des produits moléculaires qui construisent le fonctionnement du cerveau via lequel les comportements sont exprimés
- **Nous ne connaissons pas les conséquences des NSD**

# Conseil d'administration de SOBER

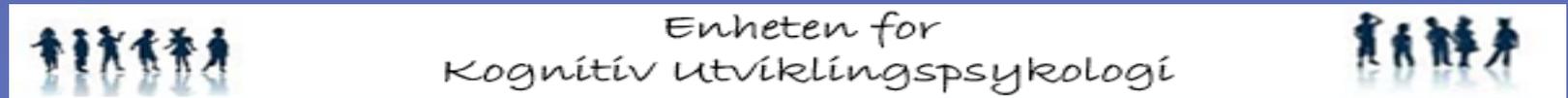




Center for the Study of Human Cognition



FRONT lundosloberkleyexecutivestudies



Institute of Environmental Medicine (IMM)

# SOBER I – BIG 4 – The Human Project

## Effets du blocage du récepteur de la gonadolibérine sur le développement du cerveau et des comportements humains

- Andersson, Stein - Neuropsychologie
- Bjark Halvorsen, Therese - Chirurgie plastique, urologie
- Cohen-Kettenis, Peggy – Direction
- De Cuypere, Griet – Direction
- Diseth, Trond - Pédopsychiatrie
- Due Tønnesen, Paulina - Neuroradiologie
- Fjell Anders – Controll group – direction
- Gross, Anniken - Gynécologue
- Gulbrandsen, Kjersti - Soins infirmiers psychiatriques
- Haraldsen, Ira – Direction
- Hellem, Frøydis – Psychologie
- Heylens, Gunter - PhD
- Kaspara, Solveig - Coordination du centre
- Kreukels, Baudewintje - Postdoc
- Paap, Muirne – PhD
- Richter-Appelt, Hertha – Direction
- Nieder, Timo –PhD
- Schreiner, Thomas- Endocrinologie
- Tønseth, Kim Plastic - Chirurgie
- Walhovd, Kristine - Groupe control – direction



# SOBER 2

## Un modèle animal

Effets du blocage des récepteurs de la gonadolibérine sur le développement du cerveau et des comportements des moutons

L'introduction d'un nouveau modèle animal pour évaluer les conséquences spécifiques au sexe et les mécanismes d'une stratégie de traitement hormonal commune chez l'homme

“The Brain biobank” fut ouverte le 1<sup>er</sup> avril 2009

# SOBER 2 - Cochno Farm - Oslo

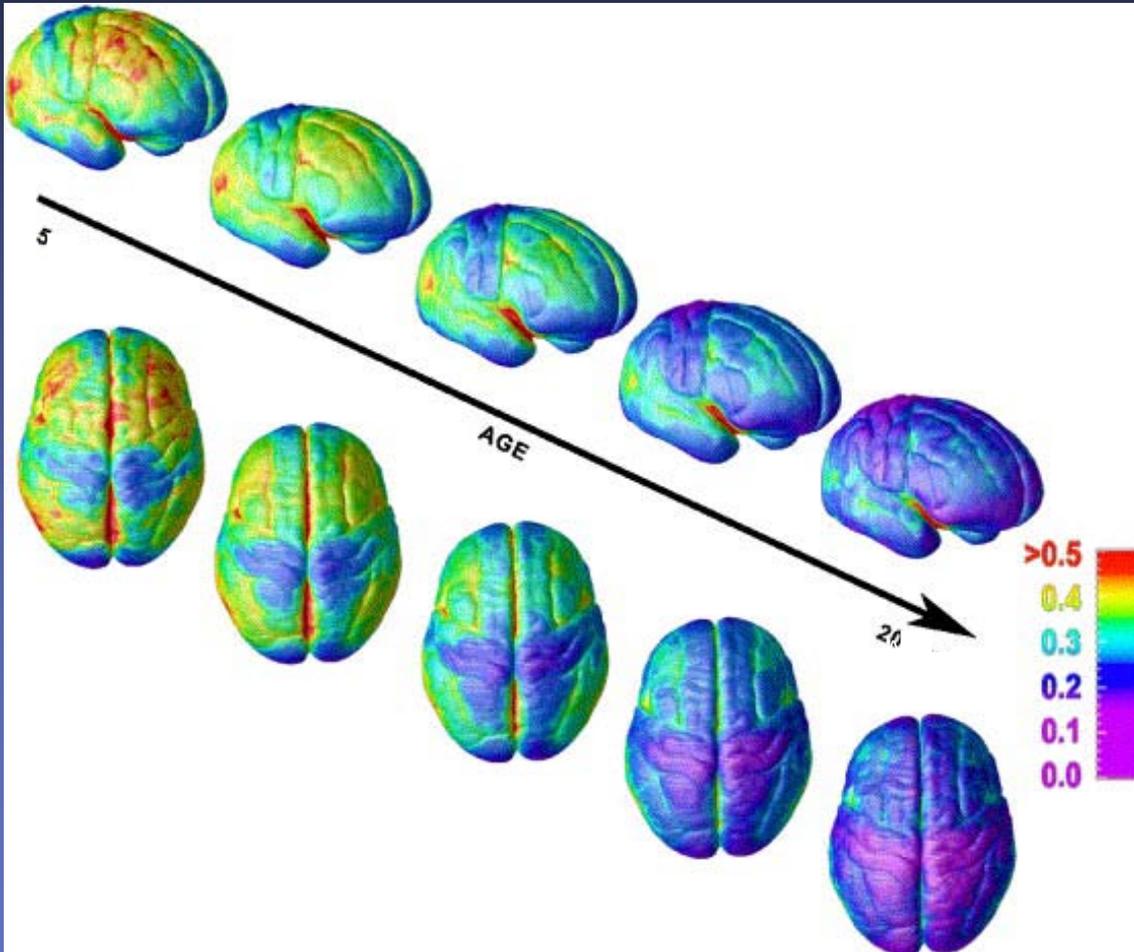


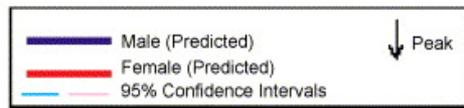
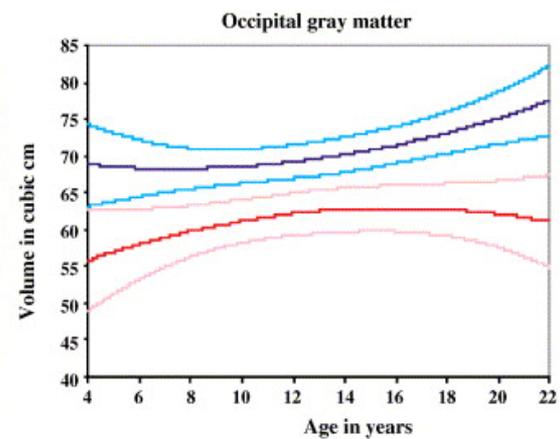
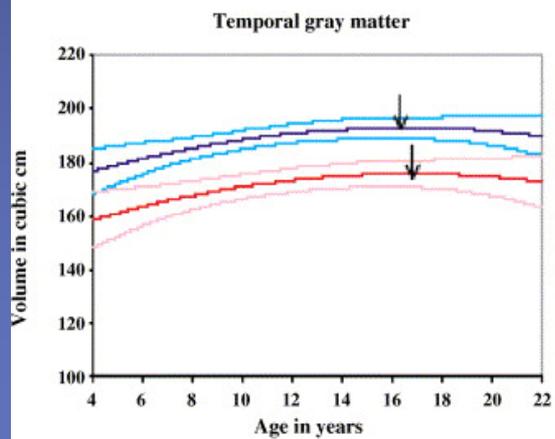
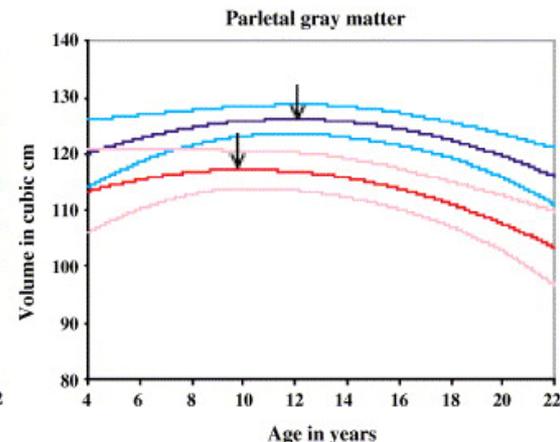
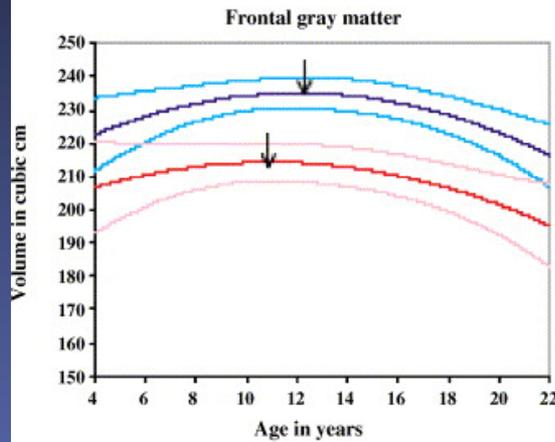
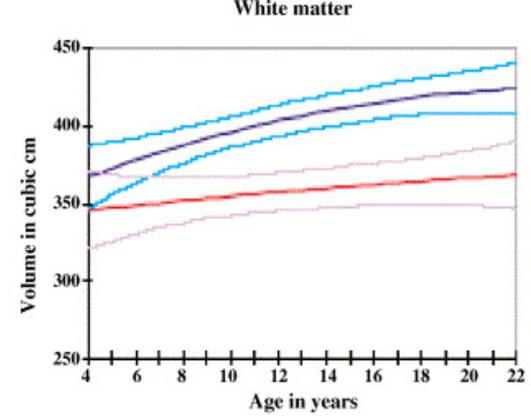
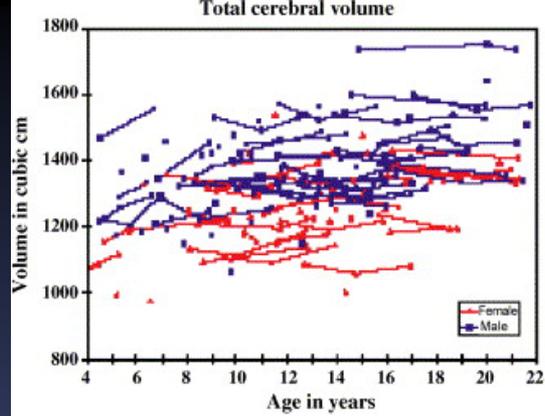


**2009 – 2017**

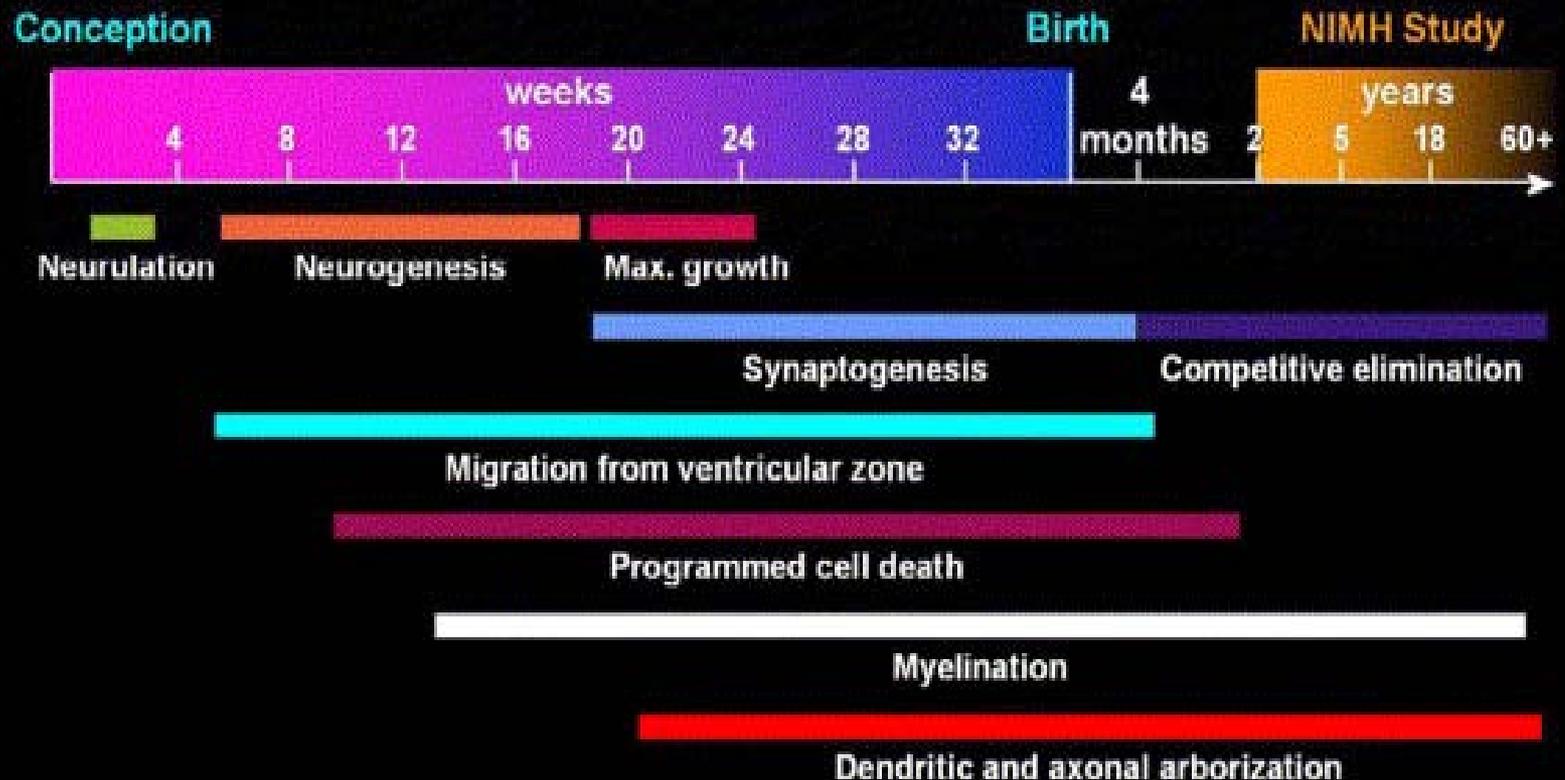
**Comprendre les phénomènes corrélés  
dans le temps de la puberté et des  
différences sexuelles au cerveau**







# Ligne du temps des évènements critiques dans la détermination de la neuromorphométrie humaine

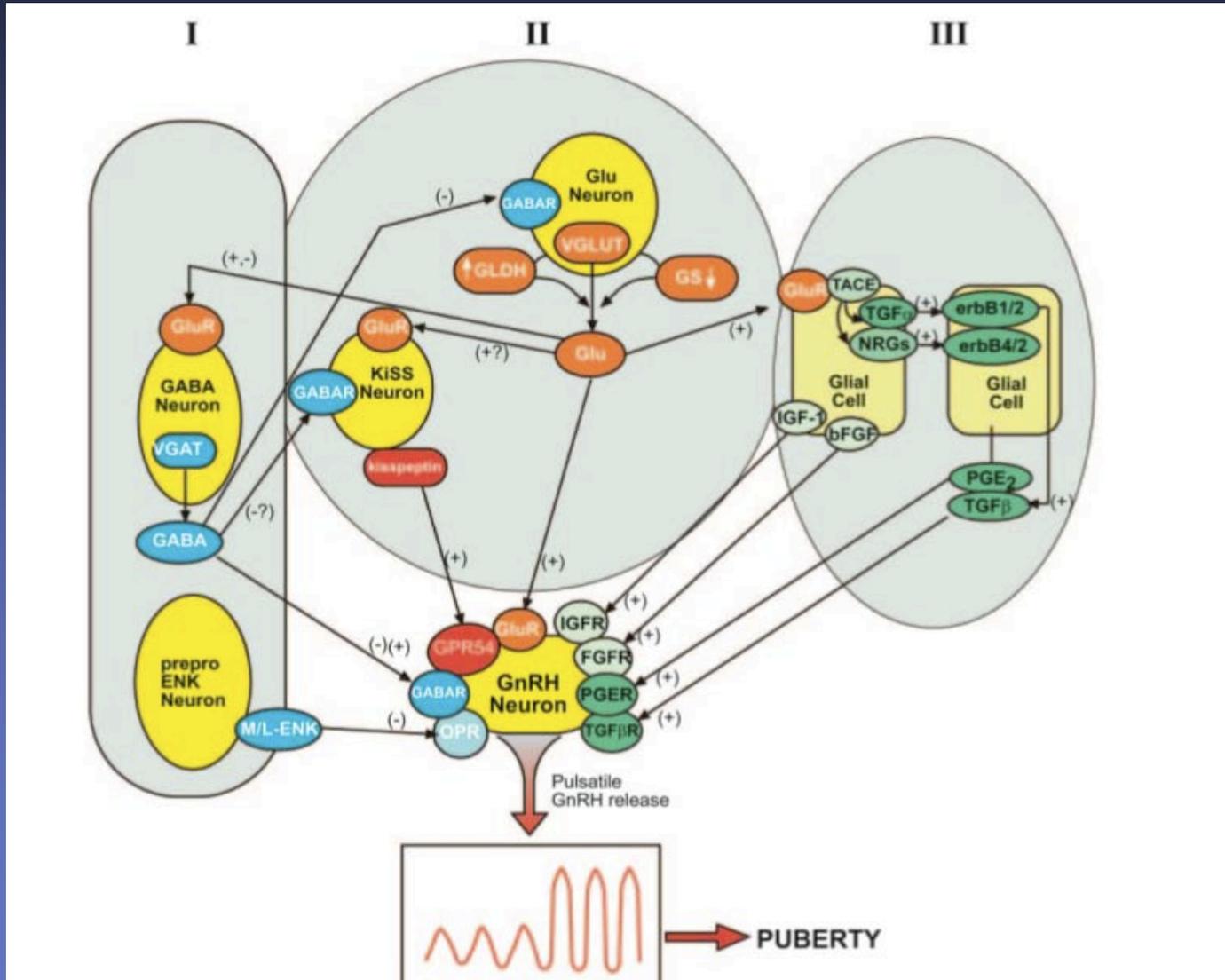


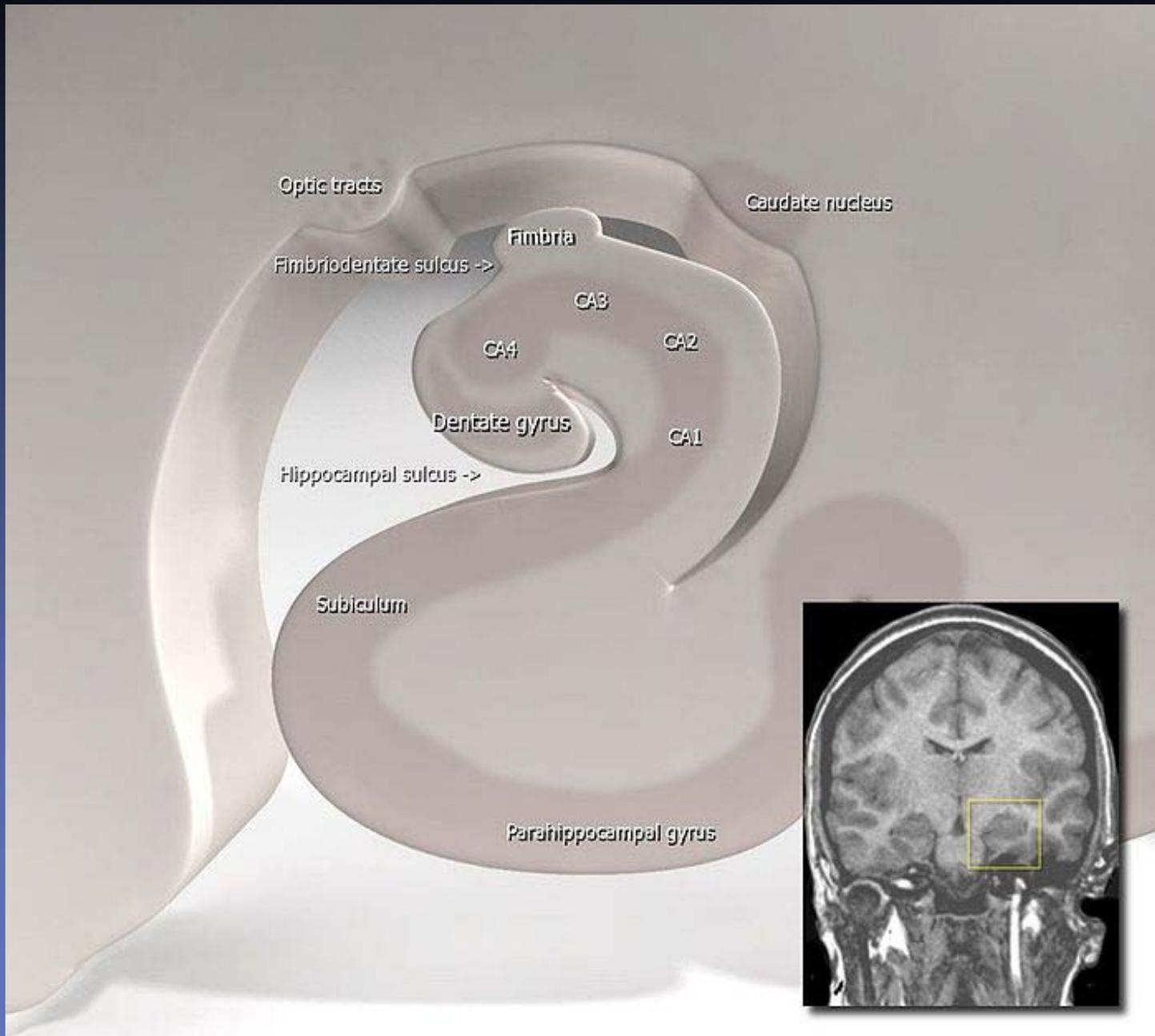
- **La puberté est accompagnée d'une induction spécifique au sexe de l'expression génétique des récepteurs de la GnRH**
- **Les récepteurs de la GnRH ont été démontrés dans les régions non reproductives, dans l'hippocampe (CA1 to CA3), le cortex frontal et le gyrus denté**
- **La GnRH I est largement reconnue comme le régulateur central du système reproductif**
- **La GnRH II est présumée avoir une variété de fonctions extrahypophysaires**
- **Nous suggérons un effet neuromodulateur direct de la GnRH sur le comportement et la cognition**

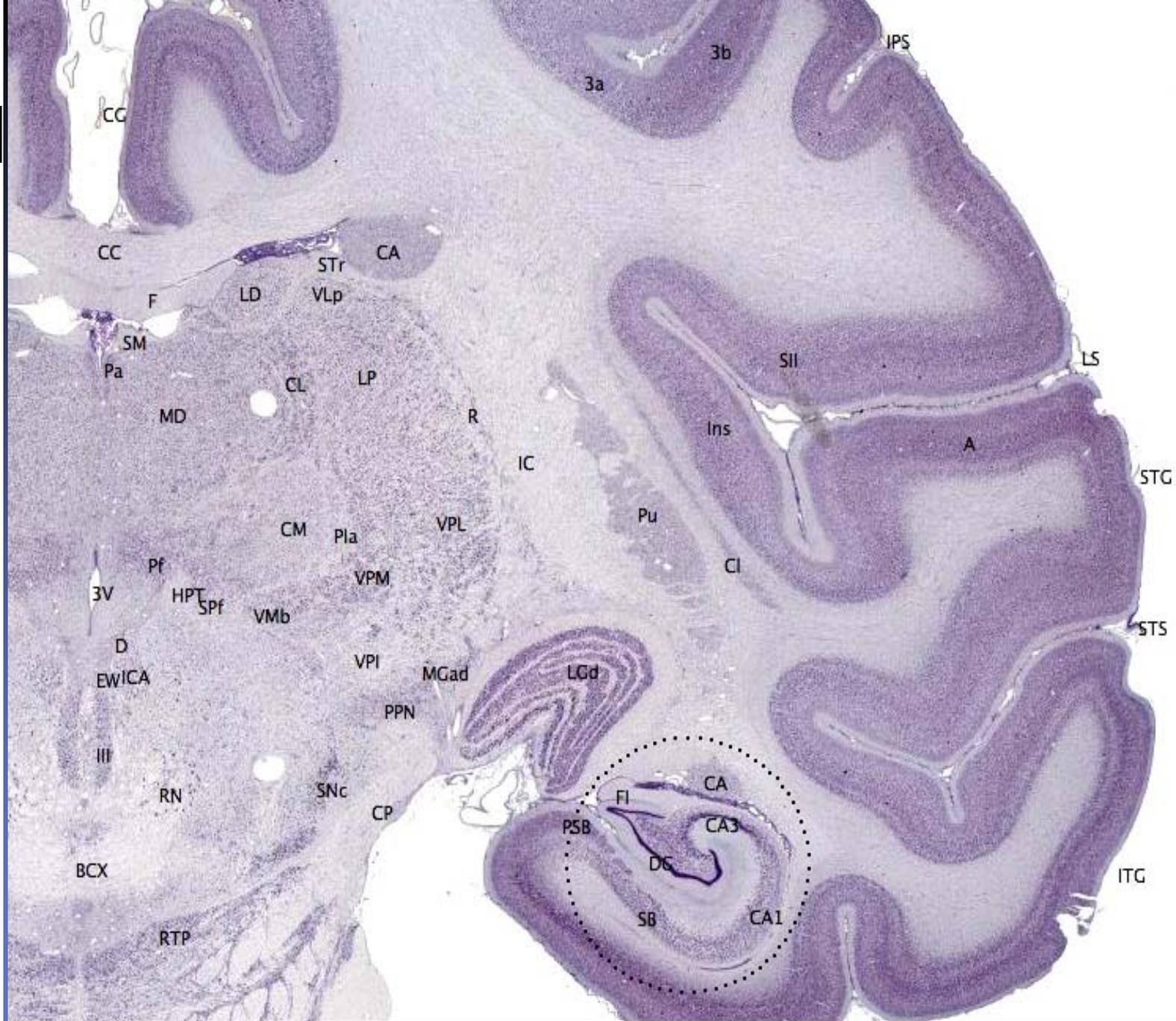
Domain I Composantes transsynaptiques inhibitoires – Neurones GABAnerigiques et opiatergiques

Domain II Sous-section excitatoire - Neurones glutamatergiques et productrices de kisspeptine

Domain III Astroglie et cellules ependymogiales







**Tâche de reconnaissance mnésique, nos animaux aideront à mieux comprendre les différences de sexe et, éventuellement, l'identité de genre**

- **Facteurs non spatiaux incluant l'identité olfactive, et l'appariement de stimulus présent et passé**

**Similaire aux humains**

**dans lequel l'activité d'un seul neurone de l'hippocampe était enregistrée pendant que les participants humains naviguaient à travers une ville virtuelle**

# Projet 1 : Vieillesse normale et prédisposition pour le développement cognitif pathologique

Enquête sur les effets du blocage du GnRh sur l'hypocampe et autres régions du cerveau

rongeurs transgénique  
méthodes génétiques et génomiques  
imagerie multi-couches  
microscopie d'électron  
imagerie multi-photons in vivo

**Identifier les corrélations entre les changements cognitifs spécifiques au sexe et les résultats cellulaires.**

- **Projet 2:**  
Effets spécifiques au sexe du blocage des GnRHR sur la cognition dans le traitement à long terme des jeunes humains
- **Projet 3:**  
Étiquetage de la protéine F-18
- **Projet 4:**  
Vieillissement pathologique - maladie d'Alzheimer
- **Projet 5:**  
EEG-signatures des atteintes cognitives spécifiques au sexe et entraînements