

M/S : médecine sciences



Être connecté pour mieux manger Wired for eating

Sébastien G. Bouret

Volume 20, Number 11, novembre 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/009692ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Bouret, S. G. (2004). Être connecté pour mieux manger. *M/S : médecine sciences*, 20(11), 958-959.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Être connecté pour mieux manger

Sébastien G. Bouret

> Dix ans après sa découverte, la leptine nous révèle encore de nouvelles surprises. Cette hormone codée par le gène *ob*, produite par les adipocytes, a été identifiée par sa fonction dans la diminution de la prise alimentaire *via* son action opposée sur deux populations neuronales localisées dans le noyau arqué hypothalamique (Figure 1) : si elle stimule les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) anorexigènes, elle inhibe les neurones producteurs de neuropeptide Y (NPY) orexigènes [1] (Figure 2). Deux équipes indépendantes viennent de montrer qu'outre ce rôle chez l'adulte, la leptine est impliquée dans le développement et la plasticité synaptique de ces populations neuronales.

Chacune de ces études a porté sur des souris génétiquement déficientes en leptine (souris *ob/ob*). Nous rapportons un rôle essentiel de la leptine dans le développement des projections « métaboliques » du noyau arqué [2]. L'absence de leptine durant les premières semaines de vie postnatale altère de façon permanente la formation des projections entre le noyau arqué et les noyaux dorsomédian, paraventriculaire et l'aire hypothalamique latérale, projections qui, chez l'adulte, véhiculeront le signal anorexigène de la leptine [3] (Figure 2). L'injection périphérique de leptine permet de restaurer une densité normale de ces projections, mais uniquement si l'hormone adipocytaire est injectée durant les premières semaines de vie postnatale, c'est-à-dire au moment où survient physiologiquement un « pic » de leptine circulante chez l'animal normal [4]. Si elle est administrée en dehors de cette période (par exemple à l'âge adulte), elle

n'a qu'un effet très partiel. De plus, ces effets neurotrophiques de la leptine s'exercent, au moins en partie, directement au niveau du noyau arqué puisque, *in vitro*, l'ajout de leptine à des explants organotypiques de noyau arqué induit la croissance neuritique par ces derniers. L'équipe de S. Pinto [5] a étudié un effet rapide de la leptine sur la plasticité synaptique chez l'animal adulte (Figure 2). L'analyse de l'activité électrique des neurones du noyau arqué d'animaux *ob/ob* a révélé qu'un défaut de leptine induisait une augmentation d'influx stimulateurs sur les neurones NPY, parallèlement à une augmentation d'influx inhibiteurs sur les neurones POMC. Cette variation d'activité électrique est accompagnée de remaniements morphologiques : on observe une augmentation des contacts synaptiques excitateurs (vraisemblablement glutamatergiques) des neurones NPY des souris *ob/ob*, alors que c'est une diminution de contacts excitateurs que reçoivent les neurones POMC. L'injection d'une simple dose de leptine permet de retrouver, en quelques heures, une configuration synaptique semblable à celle d'une souris normale.

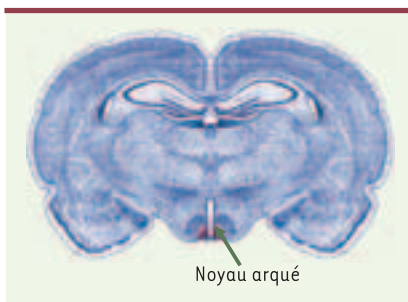


Figure 1. Localisation du noyau arqué hypothalamique (d'après [6]).

Oregon National Primate Research Center, Oregon Health and Science University Division of Neuroscience, 505 NW 185th avenue, Beaverton, OR 97006, États-Unis.
bourets@ohsu.edu

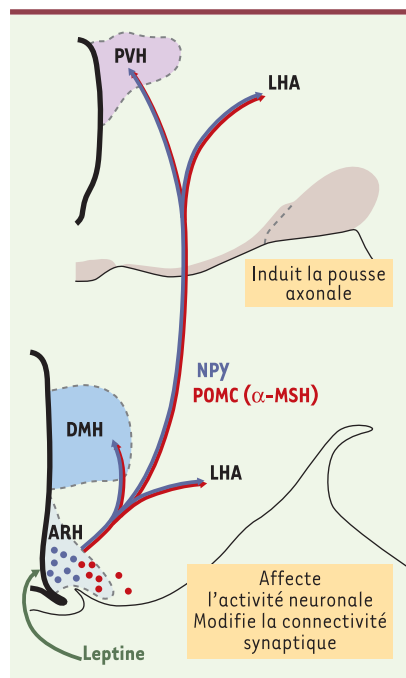


Figure 2. Actions centrales de la leptine. La leptine agit sur les circuits hypothalamiques de trois façons différentes : à l'âge adulte, elle agit directement sur les neurones du noyau arqué (ARH) pour induire des modifications de la synthèse et de la libération de neuropeptide Y (NPY) et d' α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH), un peptide dérivé de la pro-opiomélanocortine (POMC). En parallèle, cette hormone induit des remodelages de la connectivité synaptique de ces mêmes populations neuronales, l'ensemble de ces événements conduisant à une diminution de la prise alimentaire. Durant les premières semaines de vie postnatale, la leptine promeut la mise en place des projections du noyau arqué vers les régions hypothalamiques réglant la prise alimentaire : noyaux dorsomédian (DMH), paraventriculaire (PVH) et aire hypothalamique latérale (LHA), projections qui lui serviront à véhiculer son effet anorexigène à l'âge adulte.



L'ensemble de ces travaux démasque de nouvelles fonctions pour la leptine dans le développement cérébral et la plasticité synaptique. Ces études montrent que, peu après la naissance, la leptine orchestrerait la mise en place des circuits qui lui permettraient de transmettre son action au niveau central puis, à l'âge adulte, elle induirait des remodelages synaptiques lui permettant d'exercer de façon optimale son effet anorexigène. L'altération de chacun de ces événe-

ments pourrait ainsi avoir des conséquences à moyen et à long terme sur le poids corporel de l'individu. ♦

Wired for eating

RÉFÉRENCES

1. Zigman JM, Elmquist JK. From anorexia to obesity - the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003; 144 : 3749-56.
2. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304: 108-10.

3. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22: 221-32.
4. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101: 1020-7.
5. Pinto S, Roseberry AG, Liu H, et al. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004; 304: 110-5.
6. Swanson LW. *Brain maps: structure of the rat brain*. Amsterdam: Elsevier Science, 1992.

NOUVELLE

HOXB4 et expansion des cellules souches hématopoïétiques humaines primitives

Sophie Amsellem, Serge Fichelson

> Obtenir un nombre élevé de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un objectif majeur lors de la mise en place de protocoles de thérapies cellulaires ou géniques et dans le développement de recherches sur l'hématopoïèse. Les CSH représentent un petit contingent de cellules présentes majoritairement dans la moelle osseuse et, de façon plus minoritaire, dans le sang circulant et placentaire («sang de cordon»). Les CSH sont caractérisées par leur capacité de s'autorenouveler ou de se différencier en fonction des besoins de l'organisme, et de produire l'ensemble des cellules du sang tout au long de la vie. Leur expansion dans le cadre d'un projet thérapeutique nécessite des techniques préservant leurs propriétés d'autorenouvellement et de *homing* dans la moelle osseuse, ainsi que leur pluripotentialité. Différentes procédures pour parvenir à ce but ont été décrites, en particulier l'utilisation de cocktails de cytokines, en association ou non avec d'autres facteurs solubles. Cependant, ce type de manipulation peut être aléatoire dans le contexte de l'utilisation ultérieure de ces

CSH en thérapie humaine: il peut en effet induire une perte de certaines des propriétés de ces cellules et conduire à leur engagement dans un processus de différenciation irréversible. Une alternative à l'utilisation des cytokines consiste en l'infection des CSH par des rétrovirus recombinants codant pour des facteurs de transcription qui interviennent dans leur détermination et leur développement, et dont la surexpression n'est pas transformante. Cela a été réalisé avec succès chez la souris par l'équipe de Guy Sauvageau à Montréal (Québec), avec le gène codant pour l'homéoprotéine HOXB4. Cette équipe a montré que la surexpression constitutive du gène *HoxB4* dans les cellules hématopoïétiques provoquait une expansion forte et persistante du *pool* des cellules souches *in vivo*, sans induire leur différenciation ni leur transformation maligne, même à long terme [1]. Chez l'homme, il a également été montré que l'infection des CSH avec un vecteur rétroviral contenant la séquence codante du gène *HoxB4* permettait d'ob-

tenir une expansion de ces cellules *in vitro* [2]. Cependant, les CSH ainsi infectées sont modifiées génétiquement et expriment la protéine HOXB4 de façon constitutive, ce qui n'est pas dénué de risque dans le cadre d'une éventuelle application thérapeutique.

Afin d'éviter tout effet délétère en rapport avec l'intégration stable du gène *HoxB4* dans les cellules souches humaines, nous avons utilisé la propriété des protéines HOX de traverser spontanément les membranes cellulaires, en l'absence de récepteur spécifique. Cette propriété, liée à une structure propre à ces protéines, l'homéodomaine, avait été décrite par l'équipe d'Alain Prochiantz (ENS, Paris, France) dans des cultures de neurones. Cette équipe avait clairement établi qu'il s'agissait là d'un processus passif et réversible, et que les protéines ainsi transférées conservaient leurs activités biologiques [3]. Nous avons donc tiré parti de cette propriété pour faire pénétrer la protéine HOXB4 dans les CSH humaines afin d'expander ces cellules *ex vivo* (Figure 1), la protéine HOXB4 étant produite, en permanence et *in situ*, par une lignée stromale permettant, par ailleurs, le soutien à long terme de l'hématopoïèse humaine *in vitro*.

Institut Cochin, Inserm U.567, CNRS UMR 8104, Université René Descartes, Maternité Port-Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France fichelson@cochin.inserm.fr