



## Les progéniteurs adipeux blancs et bruns

### Pourra-t-on transformer la fourmi en cigale ?

Anne Bouloumié, Coralie Sengenès, Jean Galitzky

Équipe Avenir 1, Inserm U858,  
Institut de Médecine moléculaire de Rangueil,  
1, avenue Jean Poulhès, BP 84225,  
31432 Toulouse Cedex 4, France.  
[anne.bouloumie@inserm.fr](mailto:anne.bouloumie@inserm.fr)

#### Tissu adipeux blanc et brun : deux entités distinctes

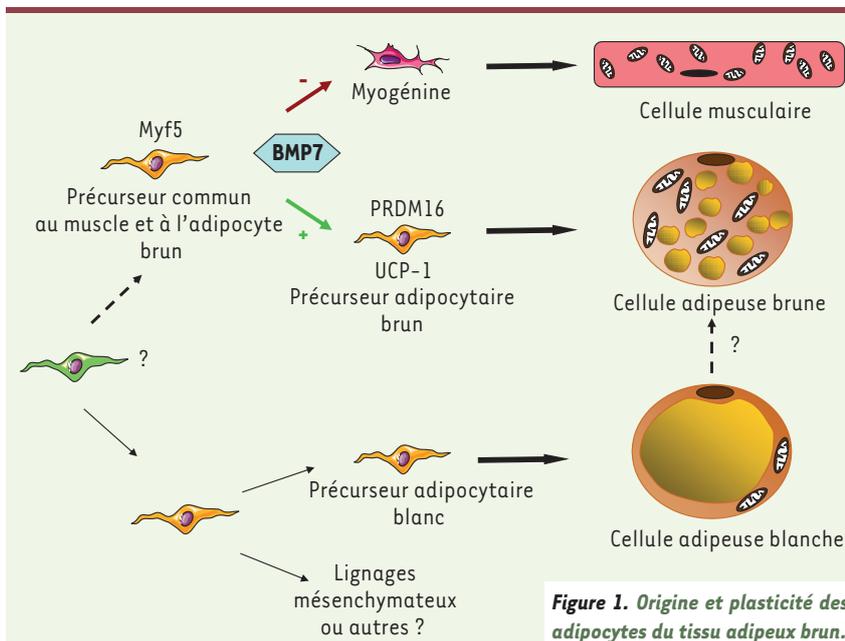
Le tissu adipeux est un organe endocrine qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie métabolique. Deux types de tissus adipeux sont distingués chez les mammifères : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Ces deux tissus présentent des caractéristiques et des localisations anatomiques distinctes [1]. L'ontogenèse des tissus adipeux blanc et brun diffère, avec un développement pré ou post-natal selon les espèces. Chez l'homme, le tissu adipeux brun est présent chez le fœtus et le nouveau-né et régresse ensuite rapidement. Des arguments récents indirects suggèrent cependant la persistance de tissu adipeux brun chez l'adulte [2]. Quant au tissu adipeux blanc humain, il se développe à partir du troisième mois de grossesse et présente au cours de la vie des modulations physiologiques de son développement, dont le rebond d'adiposité caractéristique de l'enfant de 6-8 ans, suivi par la répartition anatomique des masses adipeuses à la puberté. À tout âge de la vie, des développements anormaux de la masse grasse blanche peuvent conduire à une extension excessive (obésité) ou à une régression (lipodystrophie/atrophie). Une des différences majeures entre les tissus adipeux blancs et bruns réside dans leur anatomie et leur composition cellulaire. Le tissu adipeux brun est considéré comme étant plus innervé et vascularisé que le tissu adipeux blanc. De plus, les adipocytes,

constituants cellulaires majoritaires des tissus adipeux et siège de l'activité métabolique, présentent des caractéristiques distinctes. Les adipocytes blancs sont constitués d'une vacuole lipidique unique et ont peu de mitochondries alors que le cytoplasme des adipocytes bruns contient de nombreuses vacuoles lipidiques de petite taille et un grand nombre de mitochondries. Ces morphotypes cellulaires sont associés à des fonctions spécifiques. Les adipocytes blancs mettent en réserve l'excès d'énergie sous forme de triglycérides et, en situation de demande énergétique, libèrent les acides gras. Les adipocytes bruns dissipent l'énergie sous forme de chaleur. Pour assurer cette fonction particulière, les adipocytes bruns expriment dans leurs mitochondries la protéine découplante ou UCP-1 (*uncoupling protein 1*) [14]. De nombreuses approches réalisées chez différents modèles murins ont mis en évidence un effet anti-obésité de la stimulation du développement du tissu adipeux brun. Ainsi il est tentant de spéculer que des approches permettant de stimuler et/ou de réactiver la fonction « brune » pourraient présenter un intérêt thérapeutique pour limiter l'obésité [3]. Cependant il reste à déterminer l'origine de ces deux tissus et notamment si les adipocytes bruns et blancs sont issus d'une même cellule progénitrice et si un adipocyte blanc pourrait, *via* des processus de transdifférenciation, exprimer des caractéristiques d'adipocyte brun et *vice-versa*. Des approches réalisées chez la souris ont en effet suggéré que des processus de transdifférenciation

d'adipocytes blancs en adipocytes ressemblant à des adipocytes bruns pouvaient être observés lorsque les souris étaient exposées de façon chronique à une stimulation  $\beta$ -adrénergique [4]. Toutefois, les cellules isolées de la fraction stromale vasculaire des tissus adipeux blancs et bruns adultes qui contient les cellules progénitrices des adipocytes (ou préadipocytes), ne se différencient *in vitro* respectivement qu'en adipocytes blancs ou bruns. De nombreux travaux ont étudié les mécanismes moléculaires impliqués dans la différenciation des préadipocytes bruns et blancs en adipocytes matures et certains régulateurs transcriptionnels ont été ainsi impliqués dans la voie « blanche » ou « brune ». PGC1 alpha (*PPAR gamma coactivator-1*) [15] et très récemment PRDM16 (*PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16*) ont été décrits comme spécifiques de l'adipogenèse brune [5].

#### Du préadipocyte à l'adipocyte : le rôle de BMP7

Deux publications récentes viennent d'apporter des éléments de réponse quant à la plasticité des tissus adipeux blancs et bruns (Figure 1). Les travaux de Tseng *et al.*, démontrent que des facteurs externes ayant un rôle clé lors du développement, et plus particulièrement les BMP (*bone morphogenetic protein*) peuvent être déterminants dans l'acquisition du phénotype brun [6]. En effet, le traitement des préadipocytes bruns murins par la BMP7 conduit à leur différenciation en adipocytes bruns



**Figure 1. Origine et plasticité des adipocytes du tissu adipeux brun.**

(expression de marqueurs spécifiques tels que UCP-1 et PRDM16) alors que les préadipocytes blancs ne répondent pas à ce traitement. Cette réponse distincte à BMP7 des deux cellules progénitrices est expliquée par le fait que seuls les préadipocytes bruns sont capables de relayer le signal extracellulaire déclenché par BMP7 en activant la p38 *mitogen activated protein* kinase. De plus, la masse de tissu adipeux brun des embryons et souris déficients en BMP7 est réduite. Inversement, l'administration de BMP7, via un vecteur viral, à la souris sauvage induit une augmentation de la masse de tissu adipeux brun, ce qui conduit à une élévation de la dépense énergétique et à une baisse de la prise de poids de ces animaux par comparaison à des animaux contrôles. Ainsi, BMP7 pourrait représenter un stimulus externe unique conduisant à la différenciation des préadipocytes bruns en adipocytes bruns fonctionnels.

### Tissu adipeux brun et tissu musculaire auraient-ils un ancêtre commun ?

En parallèle, l'étude de Seale *et al.* apporte des informations importantes sur l'origine des préadipocytes bruns murins [7]. La réduction de l'expression

de PRDM16 dans des préadipocytes bruns murins exposés à un ARN interférent, provoque, comme attendu, une diminution de l'expression des gènes spécifiques des adipocytes bruns. De façon surprenante, ces cellules ne s'engagent pas dans un programme d'adipogenèse « blanche », mais activent l'expression des gènes myogéniques. À l'inverse, l'expression forcée de PRDM16 dans des myotubes murins en culture primaire conduit à une augmentation de l'expression des gènes marqueurs des adipocytes bruns. Afin d'analyser plus en détails cette relation entre adipocyte brun et muscle squelettique, les auteurs ont réalisé des expériences de suivi des lignages cellulaires chez la souris en utilisant des souris génétiquement modifiées (souris Myf5-Cre *knock-in* croisées avec des souris R26R3-YFP, exprimant la *yellow fluorescent protein* à partir du locus Rosa26) permettant de suivre l'expression du facteur myogénique MYF5. Au cours du développement de ces souris, les cellules exprimant MYF5 forment le muscle squelettique et le tissu adipeux brun mais pas le tissu adipeux blanc ; l'étude ne permet toutefois pas de conclure si adipocytes et cellules myogéniques émergent de progéniteurs distincts ou d'un progéniteur commun.

Cette étude démontre donc les voies contrôlant la détermination des lignages adipocytaires bruns et blancs divergent avant la spécification en tissu adipeux brun ou muscle squelettique. Ces résultats renforcent le concept émergent de lien entre tissu adipeux brun et muscle squelettique. En effet, l'analyse transcriptomique faite par Timmons *et al.* avait montré une similitude de la signature moléculaire des préadipocytes bruns et des cellules musculaires [8]. De plus, la présence de préadipocytes bruns a été récemment décrite dans le muscle squelettique chez l'homme [9]. Enfin, d'un point de vue fonctionnel, ces deux types cellulaires participent au maintien de l'homéostasie thermique par la thermogenèse adaptative pour le tissu adipeux brun et la thermogenèse de frisson pour le muscle squelettique.

### Agir sur le tissu adipeux brun : une perspective chez l'homme ?

Le paradigme qui prévaut dans la relation entre thermogenèse et obésité repose sur l'hypothèse que des interventions génétiques ou pharmacologiques qui augmentent les capacités thermogéniques via le tissu adipeux brun vont réduire l'obésité. Ainsi il est tentant de spéculer que la réactivation potentielle du tissu adipeux brun via une exposition à BMP7 ou une activation de PRDM16 pourrait représenter une approche originale pour augmenter la dépense énergétique et limiter l'obésité. Cependant, chez l'homme, l'existence d'une cellule progénitrice du tissu adipeux brun et son identité ne sont pas établies ni le rôle de PRDM16 et des BMP. Une autre question actuellement débattue concerne la cellule progénitrice du tissu adipeux blanc [10]. Chez la souris, deux études récentes apportent quelques éléments de réponse concernant leur expression de certains marqueurs de surface [11] et leur localisation particulière au niveau des réseaux vasculaires du tissu adipeux [12]. Chez l'homme, l'identité et l'origine de cette population cellulaire



restent à être clairement déterminées [13]. Ainsi, en attendant de transformer la fourmi en cigale, l'exercice physique reste la meilleure alternative pour limiter le développement du tissu adipeux blanc : Eh bien dansez maintenant ! ♦

### White and brown fat progenitors to transform the ant into cicada?

#### RÉFÉRENCES

- Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006 ; 398 : 153-68.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ; 293 : E444-52.
- Ricquier D. Thermogenèse et obésité. Mécanismes moléculaires. *Med Sci (Paris)* 1985 ; 1 : 147-53.
- Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, et al. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000 ; 279 : C670-81.
- Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 1269-75.
- Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008 ; 454 : 1000-4.
- Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008 ; 454 : 961-7.
- Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 4401-6.
- Crisan M, Casteilla L, Lehr L, et al. A reservoir of brown adipocyte progenitors in human skeletal muscle. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 2425-33.
- Billon N, Monteiro MC, Dani C. Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question. *Biol Cell* 2008 ; 100 : 563-75.
- Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 2008 ; 135 : E240-9.
- Tang W, Zeve D, Suh J, et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008 ; 322 : 542-3.
- Bouloumié A, Maumus M, Galitzky J, Sengenès C. Le tissu adipeux : un donneur de cellules souches ? *Cah Nutr Diet* 2007 ; 12 : 73-8.
- Foufelle F, Ferré P. La réponse UPR : son rôle physiologique et physiopathologique. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 291-6.
- Tiraby C, Langin D. PGC-1alpha, un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 49-54.

## NOUVELLE

### Les nanotubes de carbone : un nouvel outil contre le cancer

Alberto Bianco

CNRS, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UPR 9021, Immunologie et Chimie Thérapeutiques, IBMC, 15, rue R. Descartes, 67084 Strasbourg Cedex, France.  
[a.bianco@ibmc.u-strasbg.fr](mailto:a.bianco@ibmc.u-strasbg.fr)

► Les nanotubes de carbone ont été découverts dans les années 1950-1960 [1], mais c'est seulement en 1991 que le chercheur japonais Sumio Iijima les a décrits au niveau moléculaire [2]. Les nanotubes de carbone n'existent pas à l'état naturel, mais ils ont été fabriqués par une méthode similaire à celle utilisée pour la préparation des fullerènes (voir Glossaire) [1]. Depuis, plusieurs méthodes pour leur synthèse ont été optimisées [3]. Les nanotubes, uniquement constitués d'atomes de carbone, appartiennent à la famille des allotropes du carbone, comme le

diamant, le graphite et les fullerènes. Ce sont des cylindres fermés aux extrémités composés d'un simple feuillet de graphène (voir glossaire) enroulé (nanotubes à simple paroi) ou de plusieurs plans concentriques (nanotubes à parois multiples) (Figure 1). Leurs diamètres sont de l'ordre du nanomètre et leurs longueurs peuvent atteindre plusieurs micromètres. Grâce à leurs propriétés mécaniques, électroniques, physiques et chimiques absolument uniques, les nanotubes sont considérés comme ayant un très grand potentiel non seulement en science des matériaux mais également en nanomédecine. En particulier, l'intérêt de l'utilisation de nanotubes de carbone a commencé à être exploré pour le dévelop-

pement de méthodologies alternatives dans le domaine des traitements anticancéreux [4], ceci grâce à leur capacité à pénétrer dans les cellules [5].

#### Une propriété unique à la base de l'utilisation anti-cancéreuse : l'absorption de la lumière dans le proche infrarouge

Une caractéristique des nanotubes de carbone à simple paroi, pouvant être exploitée dans le cadre des thérapies anticancéreuses, consiste en leur capacité à absorber fortement la lumière dans la région du proche infrarouge (longueur d'onde entre 700 et 1 100 nm) [6]. Les systèmes biologiques sont transparents et donc n'absorbent pas la lumière dans cette région spectrale. Cette propriété intrinsèque des nanotubes peut être utilisée pour induire la

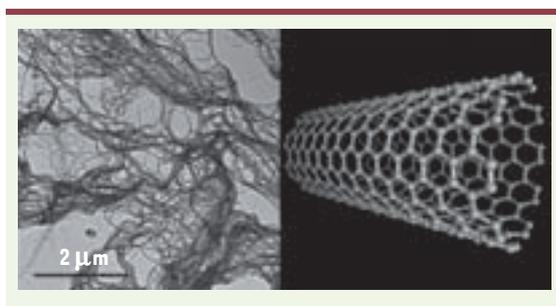


Figure 1. Image de nanotubes de carbone à simple paroi prise au microscope électronique à transmission (A) et structure moléculaire d'un nanotube de carbone à simple paroi (B).