

L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine

Gérard Ailhaud

Les adipocytes ont acquis au cours de la dernière décennie le statut de cellules sécrétrices, synthétisant et libérant un grand nombre de molécules de nature peptidique comme non peptidique. Cette capacité sécrétoire s'ajoute à celle déjà bien établie d'accumuler et de mobiliser les triglycérides, les rétinoïdes et le cholestérol. Le fait que les adipocytes sécrètent la leptine, produit du gène *Ob*, leur a conféré le statut de cellules endocrines capables de communiquer avec le système nerveux central. Le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) également sécrété apparaît comme un intermédiaire important dans l'établissement de l'état d'insulinorésistance du tissu adipeux blanc. Les effets observés *in vitro* sur la prolifération et la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, *via* l'action après leur sécrétion de facteurs mitogéniques (IGF-I et lysophosphatidates) et adipogéniques (eicosanoïdes), suggèrent leur implication *in vivo* dans le développement du tissu adipeux blanc.

Nos connaissances – ainsi que l'importance accordée au tissu adipeux blanc – se sont accrues de façon spectaculaire au cours des dernières décennies et plus particulièrement au cours des cinq dernières années. Le tissu adipeux blanc, constitué d'adipocytes et de nombreux autres types cellulaires (pré-adipocytes, fibroblastes, péricytes, cellules endothéliales et sanguines...), a d'abord été considéré comme simple isolant thermique et mécanique. Il s'est révélé ultérieurement capable de répondre à diverses hormones qui modulent l'accumulation (insuline) et la mobilisation (catécholamines) des triglycérides ou lipides neutres. Parallèlement, des différences régionales subtiles de réponse hormonale et de développement hyperplasique

et/ou hypertrophique selon les sites adipeux ont été mises en évidence. Les travaux les plus récents ont montré que, outre leur contribution importante à la production de lactate et de glutamine, les adipocytes sécrétaient de nombreux facteurs de nature peptidique et non peptidique (*Tableau I*) [1]. La démonstration que, hormis le placenta [2], seul le tissu adipeux sécrète la leptine – produit du gène *ob* – a conféré à l'adipocyte le statut de cellule endocrine [3, 4]. Au cours des trois dernières années, de très nombreux travaux ont montré le rôle de la leptine au niveau de l'hypothalamus dans le contrôle de la prise alimentaire et du poids corporel. Parmi les autres protéines sécrétées, le tissu adipeux blanc pourrait également participer *via* le *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) à

ADRESSE

Gérard Ailhaud : professeur de biochimie, co-directeur. Centre de biochimie, Cnrs UMR 6543, Laboratoire de biologie du développement du tissu adipeux, UNSA, Faculté des sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France.

Tableau I

FACTEURS PEPTIDIQUES ET NON PEPTIDIQUES SÉCRÉTÉS PAR LES ADIPOCYTES

Facteurs sécrétés	Régulation hormonale
Lipoprotéine lipase (LPL)	Insuline ↑ Glucocorticoïdes ↑ Catécholamines ↓ Hormone somatotrope ↓ Testostérone ↓
Angiotensinogène (ANG)	Glucocorticoïdes ↑
Inhibiteur de l'activateur de plasminogène-1 (PAI-1) Facteur de nécrose tumorale-α (TNF-α) Protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) Protéine de liaison du rétinol (RBP)	Insuline ↑
Facteurs D (adipsine), C ₃ , B et C _{1q}	Insuline ↓ (expression génique)
Production du facteur C _{3a} précurseur de l' <i>acylation stimulating protein</i> (ASP) C _{3a} précurseur	Insuline ↑ (sécrétion)
Leptine	Androgènes ↑ Insuline ↑ TNF-α ↑ Glucocorticoïdes ↑ Catécholamines ↓ Œstrogènes ↓
Transporteur soluble de la leptine (Ob-Re) Facteur insulinomimétique-1 (IGF-1) Monobutyryne Androgènes et œstrogènes	Hormone somatotrope ↑

l'état d'insulinorésistance, *via* l'angiotensinogène, à l'augmentation de la pression artérielle associée à l'excès de masse grasse et, *via* la synthèse d'œstrogènes, à un rôle dans le cancer et l'ostéoporose [5]. D'autres travaux récents favorisent par ailleurs l'hypothèse selon laquelle, dans le tissu adipeux lui-même, les adipocytes moduleraient par des mécanismes de type autocrine/paracrine leur hypertrophie comme ils module- raient leur nombre (hyperplasie) grâce au recrutement des préadipo- cytes voisins.

Protéines sécrétées et métabolisme des lipides

L'adipocyte participe au contrôle de son contenu en triglycérides

Parmi les protéines sécrétées possédant une activité enzymatique, la

lipoprotéine lipase (LPL) se retrouve, après transcytose, associée aux glycosaminoglycanes présents à la surface luminale des cellules endothéliales. La LPL hydrolyse alors les triglycérides des particules VLDL (*very low density lipoproteins*) et chylo- microns (contenant également le co- facteur apoCII) en libérant des acides gras alors captés par la cellule adipeuse. La régulation de la sécré- tion de la LPL, avec pour corollaire l'augmentation dans le tissu adipeux de l'activité stimulée par l'insuline, apparaît pour l'essentiel un méca- nisme post-traductionnel, se produi- sant au niveau des citernes *cis*-gol- giennes et des vésicules d'exocytose, l'insuline pouvant alors jouer un rôle positif sur ce processus de sécrétion. L'importance de la LPL dans l'accu- mulation des triglycérides, resynthéti- sées dans les adipocytes à partir d'acides gras, est soulignée par la sur-

expression de l'activité LPL du tissu adipeux des patients obèses par rap- port aux sujets normopondéraux, même après diminution importante et stabilisation de la masse adipeuse consécutive à une restriction calo- rique [6].

Tout comme la LPL, la protéine *acy- lation stimulating protein* (ASP), qui a pour origine l'adipocyte, contrôle l'accumulation de triglycérides dans l'adipocyte mais son mode d'action vraisemblablement local n'est pas totalement établi. L'adipocyte sécrète en effet les trois protéines du système alterne du complément [fac- teurs C₃, D (adipsine) et B] [7]. L'adipsine, qui est une protéase à sérine, engendre à partir des facteurs C₃ et B le facteur C3a qui, après attaque carboxy-peptidasique du résidu carboxy-terminal d'arginine, donne naissance à l'ASP. Plus forte- ment et indépendamment de l'insu- line, l'ASP est capable de stimuler la synthèse de triglycérides dans les adi- pocytes comme dans les fibroblastes. Dans le tissu adipeux, au cours de la période postprandiale, la sécrétion d'ASP et la clairance des triglycérides circulants sont coordonnées chez l'homme, appuyant l'hypothèse selon laquelle l'ASP jouerait subsé- quemment à la LPL un rôle para- crine autorégulateur. Cette régula- tion aurait pour but de contrôler le flux d'acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides qui, s'ils s'accumulaient dans le milieu inter- stitiel entourant les adipocytes, pour- raient se révéler cytotoxiques à trop fortes concentrations [8].

L'adipocyte participe au métabolisme du cholestérol et des rétinoides

Le tissu adipeux de l'homme et des rongeurs est riche en ARNm codant pour la protéine de transfert des esters du cholestérol (CETP), bien que la contribution du tissu adipeux après synthèse et sécrétion reste à évaluer au niveau plasmatique. Le rôle de la CETP est de catalyser le transfert des esters de cholestérol des particules de la fraction HDL (*high density lipoproteins*) vers celles de la fraction LDL (*low density lipoproteins*) et le transfert des triglycérides de cette dernière vers la première. Présente dans le sang circulant chez l'homme mais pas chez les rongeurs, la CETP participe vraisemblablement

au recyclage du cholestérol stocké en grande quantité et majoritairement sous la forme non estérifiée par le tissu adipeux. En effet, après prise en charge du cholestérol en provenance des adipocytes par des particules de la fraction HDL de type pré- β présentes dans le liquide interstitiel, le cholestérol est estérifié après transfert sur d'autres particules de la fraction HDL grâce à l'action de la lécitine-cholestérol acyltransférase (LCAT) d'origine hépatique [9]. La protéine de liaison du rétinol (RBP) est également synthétisée et sécrétée par l'adipocyte [10]. Cette synthèse étant évaluée au quart du niveau observé dans l'hépatocyte, la contribution du tissu adipeux blanc se révèle en fait très considérable si l'on prend en compte l'ensemble de la masse adipeuse et donc le nombre total d'adipocytes de l'organisme. Dans la mesure où l'adipocyte concentre en parallèle du rétinol (vitamine A) et des esters de rétinol vraisemblablement associés aux triglycérides et au cholestérol, la mobilisation de l'ensemble de ces diverses molécules lipophiles au cours du jeûne (triglycérides et cholestérol) ou en cas de déficit vitaminiq (rétinol) fait apparaître le rôle-clé de réservoir joué par l'adipocyte sur le plan physiologique comme sur le plan physiopathologique. Toutefois, si la régulation hormonale de la mobilisation des triglycérides est bien connue [11], celle concernant la mobilisation du cholestérol et du rétinol reste à analyser.

Facteurs sécrétés et activités endocrines

Le tissu adipeux est une source importante d'œstrogènes

La présence d'œstrogènes chez la femme ménopausée a permis de montrer que le tissu adipeux blanc représentait la principale source de production d'œstrogènes plasmatiques après la ménopause, en particulier d'œstrone, à partir des précurseurs en C19 d'origine surrénalienne. Cette capacité de synthèse est liée à la présence de la cytochrome P450 aromatas dans les cellules de la fraction vasculaire du stroma du tissu adipeux et non pas dans les adipocytes. Dans la mesure où les adipocytes humains possèdent des récepteurs des œstro-

gènes et des androgènes [12], un rôle paracrine des hormones stéroïdes sexuelles peut être envisagé.

La leptine, une hormone sécrétée par l'adipocyte

Le concept selon lequel la masse adipeuse peut être réglée *via* des facteurs circulants sécrétés par le tissu adipeux résulte d'expériences de parabiose entre rats normopondéraux et rats devenus obèses après lésion hypothalamique ainsi qu'entre souris obèses de génotypes *ob/ob* et *db/db* [13]. Le clonage du gène *ob* chez la souris et l'homme en fin d'année 1994 a validé brillamment cette hypothèse, montrant en particulier une expression du gène unique de l'adipocyte (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1337*) [3, 4]. Depuis cette date, parmi les centaines d'articles consacrés à la leptine, plusieurs observations méritent d'être soulignées. En premier lieu, l'ARNm *ob* présente une forte homologie de séquence entre diverses espèces de mammifères [3] et l'organisation génique apparaît également très similaire [14, 15]. Après traduction, la protéine de 18 kDa perd un peptide signal de 2 kDa en libérant dans la circulation une forme circulante de 16 kDa n'ayant donc vraisemblablement pas subi de modifications post-traductionnelles. La sécrétion de leptine est le fait des seuls adipocytes, les préadipocytes n'ayant pas cette capacité [16]. En second lieu, la concentration en leptine circulante est proportionnelle chez l'homme à l'indice de masse corporelle de la même façon qu'elle l'est chez l'animal à la masse adipeuse directement mesurée [17]. Ces résultats sont en accord avec les données *in vitro* suggérant que la sécrétion de leptine reflète l'hypertrophie adipocytaire. De telles conclusions méritent d'être cependant nuancées dans la mesure où : (1) la richesse relative en ARNm *ob* varie selon les dépôts adipeux et en réponse à l'insuline ou à la suralimentation [18]; (2) pour un même indice de masse corporelle, les niveaux de leptine circulante peuvent varier entre individus d'un ordre de grandeur [17]. La sécrétion de leptine par les adipocytes est réglée à la suite de manipulations nutritionnelles ou hormonales. Chez l'animal, la diminution de

l'expression du gène *ob* après le jeûne et son augmentation après réalimentation apparaissent, grâce aux résultats obtenus *in vitro*, liés à un effet transcriptionnel direct de l'insuline [16, 19, 20]. Chez l'homme, si l'effet positif de l'insuline reste controversé *in vivo* [21], la régulation observée *in vitro* dans les adipocytes est similaire à celle décrite dans les adipocytes murins [22]. A l'inverse de l'insuline, la stimulation du système sympathique après exposition au froid comme l'administration de noradrénaline à des animaux laissés à la température ambiante conduisent à une diminution rapide et importante de l'expression du gène *ob* [23] en accord avec les résultats obtenus *in vitro* sur la diminution de sécrétion de leptine par les adipocytes murins en réponse aux agonistes β 3-adrénergiques [24] et par les adipocytes humains en réponse à l'isoprénaline. Parmi les autres hormones réglant la production de leptine, le rôle positif joué chez l'homme par les glucocorticoïdes sur l'expression du gène *OBESSE* ainsi que sur la sécrétion de leptine est maintenant bien établi *in vivo* [25] comme *in vitro* [22]. Chez l'homme, les hormones stéroïdes sexuelles sont également capables de moduler l'expression du gène *OBESSE* comme le taux de leptine sécrétée. L'étude de transsexuels homme-femme et femme-homme montre le rôle stimulateur joué par les œstrogènes et le rôle inhibiteur joué par les androgènes sur les concentrations de leptine circulante [26], alors que, *in vitro*, l'exposition à la testostérone entraîne une diminution importante de la sécrétion de leptine par les adipocytes humains [27]. Ces observations sont sans doute à l'origine des concentrations plus élevées de leptine circulante observées chez les adolescents et les adultes de sexe féminin, indépendamment de leur indice de masse corporelle [28]. Le TNF- α module positivement la sécrétion de leptine par les adipocytes [29], suggérant que l'augmentation locale de TNF- α dépendante de l'obésité pourrait entraîner l'hyperleptinémie alors observée.

L'action de la leptine au niveau du système nerveux central a été très étudiée et se trouve bien étayée. Cette action centrale pourrait rendre compte de tous les effets relayés directement ou indirectement par la

leptine. Cependant, une action périphérique et directe de la leptine sur l'adipocyte de rat a été rapportée [30], se traduisant par une diminution de leur sensibilité à l'action de l'insuline sur le transport du glucose. Il n'est pas exclu que la reconnaissance de la leptine et la transduction du signal se fassent *via* l'isoforme du récepteur Ob-Rb (forme longue) présent à de faibles niveaux dans le tissu adipeux de souris. Ces observations sont toutefois en désaccord avec la situation observée *in vivo* où l'administration chronique de leptine améliore chez le rat la sensibilité de réponse à l'insuline [31]. A l'heure actuelle, seule une action périphérique de la leptine sur la sécrétion d'insuline paraît bien étayée. Toutefois ces effets périphériques sont obtenus *in vivo* comme *in vitro* à des concentrations importantes en leptine libre alors que, chez la souris et peut-être chez l'homme, la leptine circule associée au transporteur soluble Ob-Re qui se trouve présent en large excès. Ce transporteur, également sécrété par le placenta, paraît augmenter significativement la demi-vie de la leptine circulante [32].

Facteurs à activité autocrine/paracrine réglant la cellularité du tissu adipeux

L'adipocyte sécrète des cytokines

L'augmentation de la masse adipeuse par une hypertrophie des adipocytes associée à une hyperplasie du tissu adipeux est bien connue. Soumis à un régime hyperlipidique ou hyperglucidique, le tissu adipeux des rongeurs se développe même à l'âge adulte. Le fait que les adipocytes atteignent une taille maximale au-delà de laquelle de nouveaux adipocytes sont recrutés suggère l'existence d'une taille « critique » et de facteurs locaux en provenance des adipocytes hypertrophiés. De plus, le fait que la masse de certains sites adipeux augmente essentiellement par hypertrophie (dépôt mésentérique) alors que celle d'autres sites augmente surtout par hyperplasie (dépôt inguinal) suggère que ces facteurs d'action locale pourraient différer selon les sites. Plusieurs mécanismes réglant l'hypertrophie et l'hyperplasie sont actuellement décryptés. Dans le tissu

adipeux, le TNF- α est absent du pré-adipocyte et n'est synthétisé que dans l'adipocyte. L'expression de l'ARNm codant pour le TNF- α est proportionnelle à l'indice de masse corporelle représentant la masse adipeuse. A l'inverse, et comme attendu, la restriction calorique entraîne une diminution du TNF- α mesuré dans le tissu adipeux. Dans le tissu adipeux humain, l'expression du TNF- α endogène étant négativement corrélée à l'activité LPL, et l'effet modulateur négatif du TNF- α exogène sur l'expression du gène de la LPL et des gènes de la lipogenèse étant connu, ces observations seraient en faveur d'une action locale du TNF- α limitant l'entrée des acides gras *via* la LPL et subséquentement l'hypertrophie des adipocytes. Un tel rôle joué par le TNF- α est également suggéré par le parallélisme entre les effets métaboliques du TNF- α sur l'adipocyte et les caractéristiques des adipocytes de rats obèses âgés (diminution de la synthèse d'acides gras et du transport du glucose, augmentation de la production de lactate). De tels changements devraient en effet limiter la synthèse de triglycérides et leur accumulation intracellulaire. La surexpression du TNF- α dans divers modèles expérimentaux d'obésité [33], tout comme chez des patients obèses présentant une résistance à l'action de l'insuline, suggère un lien entre l'obésité et l'insulinorésistance. L'implication du TNF- α dans l'établissement de l'insulinorésistance (*m/s n° 4, vol. 12, p. 508*) provient de résultats obtenus *in vitro* qui montrent son effet négatif sur la transmission du signal engendré par le récepteur de l'insuline ainsi qu'*in vivo* à l'aide de souris dont les gènes, soit du TNF- α , soit des deux récepteurs du TNF- α ont été invalidés [34]. Toutefois, le fait que l'obésité ne soit pas diminuée chez les souris homozygotes TNF- $\alpha^{-/-}$ par rapport aux souris témoins TNF- $\alpha^{+/+}$, lorsqu'elles sont soumises à un régime hyperlipidique, ne milite pas en faveur du TNF- α en tant que régulateur de la masse adipeuse totale ; une étude détaillée de la cellularité – hypertrophie et hyperplasie – des divers dépôts adipeux devrait nous éclairer sur ce point. Les adipocytes humains sécrètent également l'interleukine-6 (IL-6). La concentration plasmatique en IL-6 étant proportionnelle à l'indice de masse corpo-

relle, le tissu adipeux pourrait se révéler une source importante de cette cytokine. L'IL-6 diminue comme le TNF- α l'expression de la LPL, suggérant ici encore un rôle local dans la régulation de l'entrée des acides gras dans le tissu adipeux [35].

Des facteurs angiogéniques, mitogéniques et adipogéniques sont sécrétés par l'adipocyte

Outre les facteurs angiogéniques ubiquitaires qui se retrouvent sécrétés (TGF- β , PGE₂), la monobutyryne (1-butyryl-glycérol) apparaît comme un produit de sécrétion spécifique de l'adipocyte. Elle favoriserait la vascularisation du tissu adipeux en voie de développement et la vasodilatation des microvaisseaux [36].

Parmi les facteurs réglant l'hyperplasie du tissu adipeux, un grand nombre de facteurs sécrétés par les adipocytes se révèlent *in vitro* posséder des propriétés, soit mitogéniques, soit adipogéniques. Parmi les mitogènes, l'expression du gène IGF-I est réglée par l'hormone somatotrope (GH) (*figure 1*). L'ARNm ainsi obtenu (classe I del) n'est que peu traduit en protéine. La présence simultanée de GH et d'IGF-I exogène modifie le type d'épissage. L'ARNm de la classe I alors obtenu est traduit efficacement [37], et l'IGF-I produit agit de manière autocrine/paracrine en induisant la prolifération des préadipocytes et leur différenciation en adipocytes (*figure 1*). Des protéines de liaison de l'IGF-I (IGF binding proteins 1, 2 et 3) sont sécrétées parallèlement à l'IGF-I par les préadipocytes mais leur effet inhibiteur ou stimulateur sur l'activité mitogénique d'IGF-I reste à définir.

Très récemment, l'acide lysophosphatidique a été reconnu comme un mitogène actif sur les préadipocytes. Il est relargué par les adipocytes après leur stimulation par des agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques [38]. La densité de ces récepteurs membranaires augmente avec l'hypertrophie des cellules. Après stimulation, les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques pourraient avoir des effets potentiateurs en réduisant la mobilisation des triglycérides et donc en favorisant le maintien d'adipocytes hypertrophiés [11], tout en permettant une prolifération nécessaire au maintien d'un *pool* de préadipocytes et en favorisant ainsi l'hyperplasie du tissu adipeux (*figure 1*).

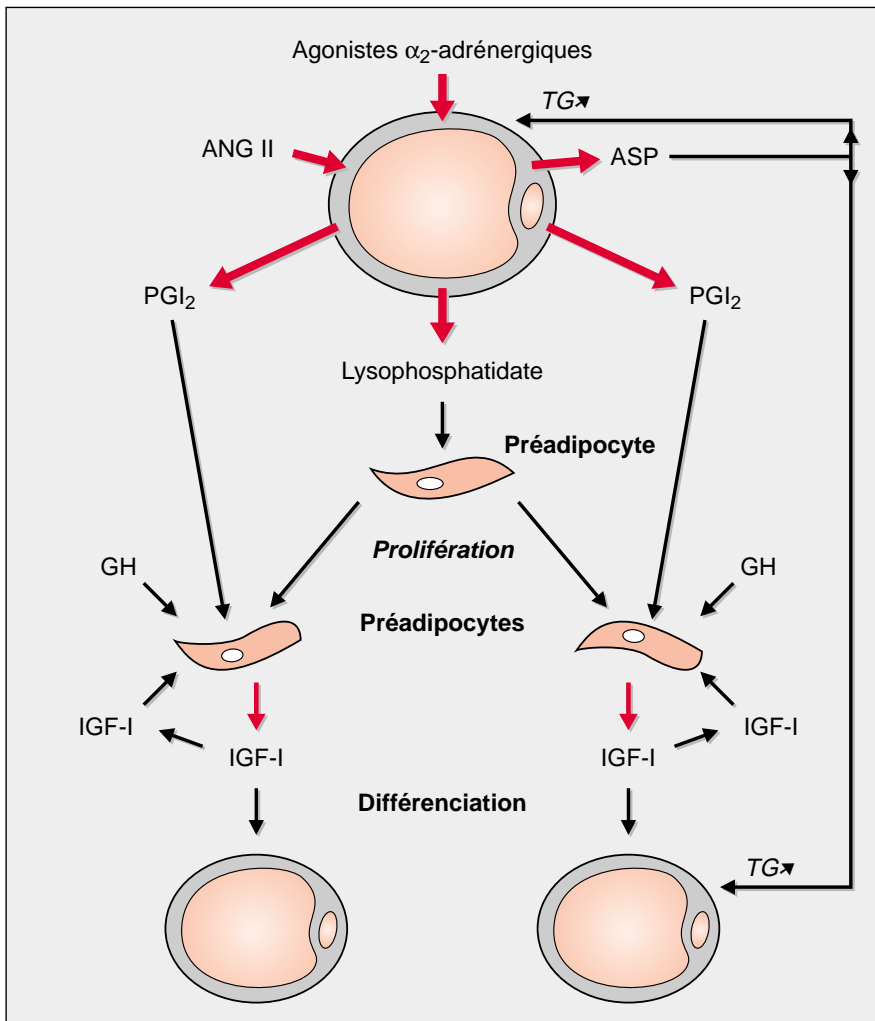


Figure 1. **Facteurs à activité autocrine/paracrine impliqués dans l'hypertrophie et l'hyperplasie du tissu adipeux.** L'augmentation de la production d'ASP initiée par les chylomicrons conduit à régler le flux d'acides gras engendré par l'action de la LPL, entraînant une stimulation de la synthèse de triglycérides par les adipocytes et donc une hypertrophie adipocytaire. La formation de prostacycline (PGI_2) (adipogénique) et d'acide lysophosphatidique (mitogénique) après stimulation, respectivement, par l'angiotensine II et les agonistes α_2 -adrénergiques est *in vitro* à l'origine de la formation de nouveaux adipocytes à partir de cellules précurseurs et pourrait être *in vivo* à l'origine du développement hyperplasique du tissu adipeux. Ang II: angiotensine II; ASP: acylation stimulating protein; GH: hormone somatotrope; TG: triglycérides; IGF-1: facteur insulino-mimétique I; PGI_2 : prostacycline.

Parmi les facteurs de nature non peptidique qui joueraient un rôle adipogénique en favorisant la différenciation des préadipocytes en adipocytes, la prostacycline apparaît comme un bon candidat. Sécrétée par les adipocytes *in vitro* comme *in vivo* après exposition à l'angiotensine II, cette prostaglandine pourrait également recruter *in vivo* des préadipocytes comme le fait la carbacycline, analogue stable de la prostacycline

(figure 1). L'angiotensine II provient très vraisemblablement de l'angiotensinogène sécrété en abondance par les adipocytes après stimulation par les glucocorticoïdes [39] dans la mesure où la rénine et l'enzyme de conversion sont également présents dans le tissu adipeux [40]. Le tissu adipeux constitue en effet la principale source d'angiotensinogène après le foie et on ne peut exclure que, outre un effet sur le développement

hyperplasique du tissu adipeux chez les rongeurs, une sécrétion accrue d'angiotensinogène puisse également conduire chez l'homme, *via* l'angiotensine II, à une augmentation de la pression artérielle très souvent constatée dans l'obésité de type androïde. Par ailleurs, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, PAI, sécrété par les adipocytes *in vitro* [41], voit son expression augmentée chez l'homme dans le dépôt adipeux intra-abdominal comparé au tissu adipeux sous-cutané. Une sécrétion accrue de PAI pourrait alors contribuer à l'augmentation des problèmes vasculaires associés également à ce type d'obésité [42]. Parmi d'autres protéines qui restent sans fonction connue, mentionnons la protéine Acrp30 ou AdipoQ de souris, similaire au facteur du complément C_{1q} et homologue de la protéine apMI chez l'homme [43], qui est sécrétée par l'adipocyte et se retrouve en abondance dans le plasma. Quant au gène *Agouti*, qui code pour une protéine agissant comme antagoniste du récepteur MC4 présent dans l'hypothalamus, il apparaît exprimé dans le tissu adipeux humain [44] mais la sécrétion de la protéine *Agouti* n'a pas encore été rapportée.

Conclusions

Au cours des dernières années, l'adipocyte s'est donc révélé être une cellule « intelligente », capable de communiquer *via* la leptine avec le système nerveux central et peut-être directement avec d'autres organes comme le pancréas. L'adipocyte se révèle également capable d'interagir dans son propre environnement avec les préadipocytes voisins *via* divers facteurs agissant localement. Cette communication « interne » devrait révéler des surprises dans la mesure où le développement hyperplasique du tissu adipeux dépend d'un équilibre entre des facteurs stimulateurs seuls, analysés en détail à ce jour, et des facteurs inhibiteurs dont l'étude reste à faire. Sur le plan de la communication « externe », la caractérisation de nouveaux facteurs sécrétés par l'adipocyte devrait renforcer le rôle endocriné que joue le tissu adipeux et appuierait l'hypothèse d'un rôle plus direct que celui postulé actuellement ■

RÉFÉRENCES

- Ailhaud G, Grimaldi P, Nègre R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 207-33.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11073-8.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, Proenca R, Nègre R, Ailhaud G, Friedman JM. Increased expression in adipocytes of *ob* RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the *db* locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6957-60.
- Fried SK, Russell CD. Diverse roles of adipose tissue in the regulation of systemic metabolism and energy balance. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker Inc., 1997: 397-413.
- Arner P, Eckel RH. Adipose tissue as a storage organ. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker Inc., 1997: 379-95.
- Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 12736-41.
- Sniderman AD, Julien P, Cianflone K. Peripheral triglyceride clearance, the adipin-ASP pathway, and type IV hyperlipoproteinemia. *Yearbook of Endocrinology* 1995: 19-37.
- Von Eckardstein A. Cholesterol efflux from macrophages and other cells. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 308-19.
- Tsutsumi C, Okuno M, Tannous L, Pianedosi R, Allan M, Goodman DS, Blanner WS. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1992; 267: 1805-10.
- Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 1993; 34: 1057-91.
- Pedersen SB, Fuglsig S, Sjögren P, Richelsen B. Identification of steroid receptors in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1051-6.
- Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141-8.
- He Y, Chen H, Quon MJ, Reitman M. The mouse *obese* gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein α . *J Biol Chem* 1995; 270: 28887-91.
- Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human *obese* gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 27728-33.
- Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon B, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C. Expression of *ob* gene in adipose cells: regulation by insulin. *J Biol Chem* 1996; 271: 2365-9.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-61.
- Zheng D, Jones JP, Usala SJ, Dohm GL. Differential expression of *ob* mRNA in rat adipose tissues in response to insulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 218: 434-7.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in *obese* gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-9.
- Trayhurn P, Moira EA, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on *ob* gene expression in white adipose tissue of lean and obese (*ob/ob*) mice. *FEBS Lett* 1995; 368: 488-90.
- Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, Laville M. The expression of *ob* gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 1996; 98: 251-5.
- Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H, Hauner H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45: 1435-8.
- Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of *ob* (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 1995; 311: 729-33.
- Gettys TW, Harkness PJ, Watson PM. The β -adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4054-7.
- Masukaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2542-7.
- Elbers JMH, Asscheman H, Seidell JC, Frölich M, Meinders AE, Gooren LJG. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3267-70.
- Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100: 808-13.
- Oslund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-13.
- Kirchgesner TG, Uysal T, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil G. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997; 100: 2777-82.
- Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 10585-93.
- Sivitz WI, Walsch SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 1997; 138: 3395-401.
- Gavrilova O, Barr V, Marcus-Samuels B, Reitman M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 30546-51.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role of obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610-4.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
- Wilkison WO, Spiegelman BM. Biosynthesis of the vasoactive lipid monobutyrin. *J Biol Chem* 1993; 268: 2844-9.
- Kamai Y, Mikawa S, Endo K, Sakai H, Komano T. Regulation of insulin-like growth factor-I expression in mouse preadipocyte Ob1771 cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 9883-6.
- Valet P, Pagès C, Jeanneton O, Daviaud D, Barbe P, Record M, Saulnier-Blache JS, Lafontan M. Alpha 2-adrenergic-receptor mediated release of lysophosphatidic acid by adipocytes: a paracrine signal for preadipocyte growth. *J Clin Invest* 1998; 101: 1431-8.
- Aubert J, Darimont C, Safonova I, Ailhaud G, Nègre R. Regulation by glucocorticoids of angiotensinogen gene expression and secretion in adipose cells. *Biochem J* 1997; 328: 701-6.
- Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997; 4: 211-32.
- Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Satoshi F. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 106-10.

RÉFÉRENCES

42. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, *et al.* Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-3.

43. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9.

44. Kwon HY, Bultman SJ, Löffler C, Chen WJ, Furdon PJ, Powell JG, Usala AL, Wilkison W, Hansman I, Woychik RP. Molecular structure and chromosomal mapping of the human homolog of the Agouti gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9760-4.

Summary

The adipocyte: a secretory and endocrine cell

The concept that adipocytes are secretory cells has emerged over the past few years. Adipocytes synthesize and release a variety of peptide and non-peptide compounds, in addition to their ability to store and mobilize triglycerides, retinoids and cholesterol. These properties allow a cross-talk of white adipose tissue with other organs as well as within adipose tissue. The important finding that adipocytes secrete leptin as the product of *ob* gene has established adipose tissue as an endocrine organ which communicates with the central nervous system. Tumor necrosis factor- α secreted from adipocytes appears as an important component of insulin resistance in adipose tissue by decreasing the insulin receptor-signalling pathway. *In vitro* data on the secretion of mitogenic factors (IGF-I and lysophosphatidates) and adipogenic factors (eicosanoids) and their effect on the proliferation and differentiation of preadipocytes to adipocytes suggest *in vivo* a cross-talk implicated in the hyperplastic development of adipose tissue.

TIRÉS À PART

G. Ailhaud.

Cent cinquantième de la SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Journée Claude Bernard
20 novembre 1998

Grand amphithéâtre du Collège de France
11, place Marcelin-Berthelot – 75005 Paris

La Biologie, l'Homme et l'Éthique à l'aube du XXI^e siècle

- 8 h 30** Accueil des participants – Introduction par **Jacques PICARD**,
Président de la Société de Biologie
- 9 h 00** **François JACOB**, *Prix Nobel, Membre de l'Institut*
Génétique et politique
- 9 h 40** **Roger NORDMANN**, *Membre de l'Académie Nationale de Médecine*
150 ans de la Société de Biologie
- 10 h 15** **Axel KAHN**, *Membre de l'Institut*
De la fonction glycogénique du foie à la régulation des gènes par le glucose
- 11 h 00** **Bernard JEANRENAUD**, *Professeur à l'Université de Genève*
De Claude Bernard aux relations entre l'hypothalamus et la périphérie et à leurs altérations dans l'obésité
- 11 h 40** **Charles LEBLOND**, *Professeur à l'Université McGill, Montréal*
L'équilibre entre la synthèse et la lyse
- 12 h 30** **LUNCH**
- 14 h 00** **Christian DE DUVE**, *Prix Nobel, Membre de l'Académie Royale de Médecine*
Réflexion sur l'origine et l'évolution de la vie
- 14 h 30** **Jacques DUMONT**, *Membre de l'Académie Royale de Médecine, Professeur à l'Université Libre de Bruxelles*
Transduction des signaux et pathologie thyroïdienne : l'environnement et la génétique
- 15 h 10** **Jacques RUFFIÉ**, *Membre de l'Institut*
Les défis de la science au début du troisième millénaire
- 15 h 50** **Nicole LE DOUARIN**, *Membre de l'Institut*
Problèmes éthiques liés aux progrès de la biologie du développement
- 16 h 30** **Georges DAVID**, *Membre de l'Académie Nationale de Médecine*
Les nouvelles procréations à l'origine d'une nouvelle biologie
- 17 h 10** **Jean-Pierre CHANGEUX**, *Membre de l'Institut, Président du Comité National d'Éthique*
Réflexions d'un neurobiologiste sur les fondements de l'éthique: de l'ontologie à la déontologie
- 17 h 45** Conclusion par **Jacques POLONOVSKI**, *Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Secrétaire général de la Société de Biologie*

Une séance de communications aura lieu le 19 novembre 1998 de 14 h 00 à 18 h 00 avec la participation de :

Harold KALANT (Toronto), Christian DOUTREMÉPUICH (Bordeaux), B.A. Denian (Pékin),
CHEN Zhu (Shanghai) Susan HOLLÁN (Budapest), Gustav BORN (Londres),
Hannes STÄHELIN (Bâle), Francis KARST (Poitiers)

Renseignements et inscription pour le lunch avant le **15/10/98** auprès
du Secrétariat de la Société de Biologie,
3, rue d'Ulm – 75231 PARIS cedex 05 – ☎ ou Fax : 01 44 27 13 40