m/s MINI-SYNTHÈSE

médecine/sciences 2001 ; 17 : 262-5

Nouvelles voies de contrôle du développement du tissu adipeux

Le tissu adipeux est un des acteurs fondamentaux du contrôle de l'homéostasie énergétique de l'organisme. Si le développement du tissu adipeux blanc a lieu principalement pendant la période post-natale, l'augmentation de la population adipocytaire peut survenir tout au long de la vie. La progression inquiétante de l'incidence de l'obésité et des complications qui en résultent justifient les efforts très soutenus qui sont réalisés dans le domaine du développement adipocytaire.

La cascade d'activation transcriptionnelle de l'adipogenèse

Le processus d'adipogenèse est, de façon schématique, scindé en deux étapes : la détermination des cellules souches mésenchymateuses en préadipocytes (ou adipoblastes) et la différenciation de ces derniers en adipocytes. Son étude a été grandement facilitée par le développement de lignées cellulaires mésenchymateuses multipotentes, et préadipocytaires (3T3-L1, 3T3-F442A…) déjà déterminées vers le lignage adipocytaire. Il est maintenant bien établi qu'un précurseur mésenchymateux commun est à l'origine du chondroblaste, de l'ostéoblaste, du myoblaste et de l'adipoblaste. Cependant, les facteurs cellulaires fondamentaux associés à ce processus initial de détermination adipocytaire restent encore mal connus. En revanche, les bases moléculaires de la deuxième étape de l'adipogenèse, la différenciation adipocytaire, ont fait l'objet de découvertes majeures au cours de la dernière décennie. Ainsi, plusieurs facteurs de transcription appartenant aux familles des facteurs C/EBP *(CCAAT/enhancer binding proteins)*, des récepteurs nucléaires PPAR *(peroxisome proliferator-activated receptors)* et des protéines à motif hélice-boucle-hélice (HLH), exercent une action essentielle sur le développement de la cellule adipeuse [1, 2]. Une somme considérable de travaux menés *in vivo* et *in vitro* a permis de proposer un modèle d'action séquentielle et coordonnée entre ces différents facteurs au cours de l'adipogenèse *(figure 1)*. Ainsi, l'expression précoce et transitoire par les adipoblastes des protéines C/EBP β et δ permet l'expression de PPARγ2. Ce dernier est à son tour responsable de l'induction de C/EBPα, et les deux facteurs PPARγ2 et C/EBPα

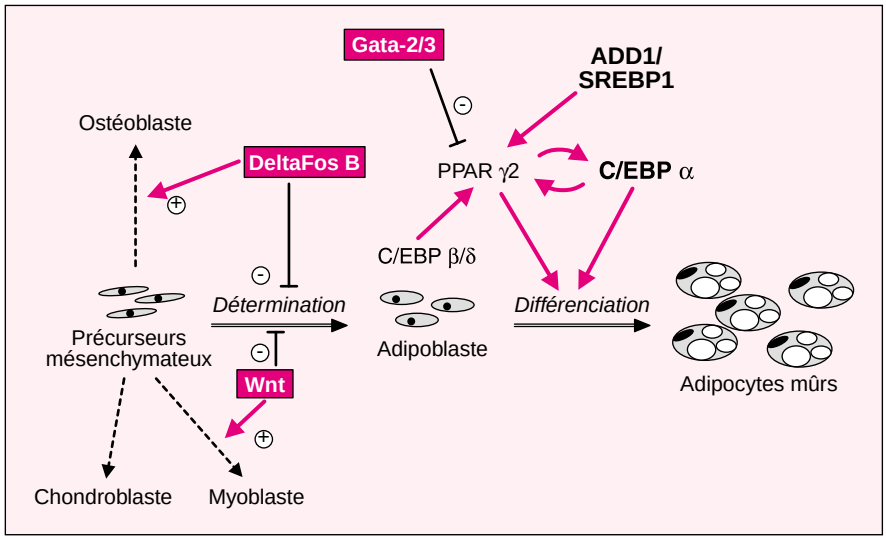

Figure 1. *Voies de contrôle de la détermination et de la différenciation adipocytaires. Le processus d'adipogenèse comprend deux étapes. Les adipoblastes dérivent des cellules précurseurs mesenchymateuses pluripotentes qui sont également à l'origine des lignages ostéoblastique, myoblastique et chondroblastique. La différenciation des adipoblastes en adipocytes est sous le contrôle de plusieurs facteurs de transcription. L'expression précoce par les adipoblastes des facteurs C/EBP β et δ permet l'expression de PPARγ2 qui est à son tour responsable de l'induction de C/EBPα. Les deux facteurs PPARγ2 et C/EBPα provoquent la transactivation de nombreux gènes du métabolisme des adipocytes. ADD1/SREBP1c active l'expression de PPARγ2. Les données récentes montrent que les facteurs GATA2 et GATA3 inhibent la différenciation des adipoblastes en adipocytes en exerçant un contrôle négatif sur l'expression de PPARγ2. Enfin, deux autres facteurs de transcription adipocytaire : deltaFosB, qui favorise l'engagement des cellules mésenchymateuses vers les ostéoblastes au détriment des adipoblastes, et la voie Wnt qui agit sur la détermination des myoblastes et des adipoblastes.*

assurent la transactivation de nombreux gènes codant pour des protéines essentielles du métabolisme adipocytaire. Par ailleurs, une régulation positive et réciproque entre ces deux facteurs transcriptionnels participe vraisemblablement au maintien de l'état différencié des adipocytes. Quant au facteur à motif HLH ADD1/SREBP1c *(adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1)*, il pourrait intervenir de différentes façons : soit directement en activant la transcription des gènes codant pour PPARγ ou plusieurs enzymes de la lipogenèse, soit indirectement en favorisant la synthèse de ligands endogènes activateurs de PPARγ.

L'implication de PPARδ dans l'adipogenèse reste controversée [2]. Néanmoins, des travaux récents indiquent que cette isoforme pourrait également favoriser de manière significative l'adipogenèse. En premier lieu, les données obtenues par expression ectopique de PPARδ dans des lignées fibroblastiques indiquent que ce facteur de transcription interviendrait précocement en induisant l'expression de PPARγ et, en conséquence, la différenciation des adipocytes [3, 4]. Par ailleurs, des souris invalidées pour le gène de PPARδ présentent un défaut de développement des dépôts adipeux [5].

Autres effecteurs de l'adipogenèse

L'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires est largement influencée par la présence de divers co-activateurs et co-répresseurs. Deux protéines, PGC-1 et PGC-2 *(PPARγ coactivators-1* et *-2)*, ont ainsi été identifiées en tant que co-activateurs de PPARγ, mais ne possèdent pas entre elles d'homologie structurale. PGC-1 favorise l'expression de gènes impliqués dans la production de chaleur et la biogenèse mitochondriale [6, 7]. Son expression est fortement induite dans le tissu adipeux brun et dans le muscle squelettique lors d'une exposition au froid. Elle pourrait ainsi constituer un intermédiaire majeur de la thermogenèse adaptative. Quant à la protéine PGC-2, elle augmente spécifiquement l'activité transcriptionnelle de PPARγ et favorise ainsi la différenciation adipocytaire [8].

De façon fort étonnante, la protéine HMGIC, un membre de la famille des protéines HMG *(high motility group)* connues pour leur capacité à modifier l'architecture de la chromatine et l'activité transcriptionnelle, est partie intégrante d'une protéine de fusion impliquée dans l'apparition de certains lipomes, tumeurs bénignes du tissu adipeux [9]. L'importance de HMGIC dans l'adipogenèse vient d'être soulignée dans un travail récent ([10] et *m/s 2000, n° 6-7, p. 822*) qui montre que l'inactivation de son gène chez la souris prévient la survenue d'une obésité provoquée par le régime hyperlipidique, et contrecarre de façon importante l'obésité de souris génétiquement déficientes en leptine. Ce phénotype serait en rapport avec une réduction de la quantité de précurseurs adipocytaires.

De nouvelles voies de contrôle de la détermination ou de la différenciation adipocytaire

Au cours des derniers mois, plusieurs contributions originales ont décrit l'existence de nouveaux intervenants dans le processus d'adipogenèse. Il s'agit des facteurs transcriptionnels GATA-2 et -3, deltaFosB, et des facteurs autocrines et paracrines de la famille Wnt.

Les protéines GATA appartiennent à une famille de facteurs de transcription se liant sur des séquences consensus (A/T)GATA(A/G) par l'intermédiaire de domaines en doigt de zinc. Les facteurs GATA-2 et GATA-3 sont les homologues murins de facteurs initialement découverts dans le tissu adipeux de la drosophile. Essentiels au développement hématopoïétique dans le tissu adipeux, leur expression est principalement limitée au tissu adipeux blanc et est contrôlée de façon négative au cours de la différenciation adipocytaire *in vitro*. La surexpression constitutive de GATA-2 ou GATA-3 dans des cellules préadipocytaires inhibe la différenciation [11]. Cet effet semble relayé au moins en partie par un contrôle négatif du promoteur de PPARγ *(figure 1)* dans lequel 2 sites consensus GATA fonctionnels ont été mis en évidence. A l'inverse, l'invalidation du gène GATA-3 dans des cellules souches embryonnaires multipotentes (ES) favorise la différenciation adipocytaire. Ceci suggère que GATA-3 agirait plutôt en tant que régulateur négatif de la transition préadipocyte/adipocyte, mais ne serait pas requis pour la détermination vers ce lignage cellulaire. Enfin, en accord avec les données fonctionnelles *in vitro*, l'expression des facteurs GATA est réglée négativement dans différents modèles d'obésité génétique murine.

Les facteurs transcriptionnels de la famille AP-1 sont constitués de dimères associant les protéines de type Fos (c-Fos, FosB, deltaFosB, Fra-1 et Fra-2) et de type Jun (c-Jun, JunB et JunD). Ces facteurs à motif en glissière de leucines contrôlent l'expression d'un grand nombre de gènes, et leur participation à la prolifération et à la différenciation des cellules osseuses est désormais bien établie. DeltaFosB est issu d'un épissage alternatif du transcrit FosB et, en conséquence, ne possède pas de domaine de transactivation carboxy-terminal. Toutefois son rôle restait jusqu'à présent inconnu. Sabatakos *et al.* [12] montrent que l'induction contrôlée de la surexpression de cette protéine dans un modèle de souris transgénique entraîne une franche augmentation de la formation osseuse, conduisant à terme à une ostéosclérose. Cet effet est directement lié à une augmentation de l'expression des gènes associés au phénotype ostéoblastique. De façon surprenante, la surexpression de deltaFosB inhibe la différenciation adipocytaire *(figure 1)*. L'effectif de la population adipocytaire est réduit ainsi que son degré de maturation, et l'on observe une diminution de l'expression des facteurs transcriptionnels associés au phénotype adipocytaire tels que PPARγ2, C/EBPα et β. Il apparaît donc que la surexpression du facteur deltaFosB, qui agit probablement en formant des hétérodimères avec le facteur JunD, favorise l'engagement de précurseurs mésenchymateux vers le lignage ostéoblastique, au détriment de la différenciation adipocytaire.

Les facteurs Wnt constituent une famille de protéines sécrétées qui contrôlent la croissance et la déter-

mination cellulaires. La voie de signalisation de ces protéines débute par leur liaison aux récepteurs membranaires de la famille Frizzled *(figure 2)*. La stimulation des récepteurs Frizzled va conduire à une inactivation de la protéine GSK3 *(glycogen synthase kinase 3)*, dont l'un des rôles est de phosphoryler la β-caténine et de favoriser ainsi sa dégradation. Ainsi, l'activation de la voie Wnt/Frizzled entraîne une hypophosphorylation de la ß-caténine, sa stabilisation, et sa translocation nucléaire. Dans le noyau, la β-caténine s'associe aux facteurs transcriptionnels TCF/LEF pour contrôler l'expression de leurs gènes cibles. Dans un travail très séduisant, le groupe de O. MacDougald [13] vient de démontrer que la voie de signalisation Wnt exerce un contrôle limitant sur l'adipogenèse *(figure 1)*. Plusieurs arguments suggèrent que l'inhibiteur endogène serait l'isoforme Wnt-10b : ce facteur est en effet présent dans le préadipocyte, tandis que son expression décroît brutalement lors de l'induction de la différenciation ; par ailleurs il est par lui-même capable de bloquer la différenciation adipocytaire. Le maintien des préadipocytes dans un état indifférencié par la voie de signalisation Wnt pourrait s'exercer par une régulation négative des facteurs transcriptionnels de l'adipogenèse C/EBPα et PPARγ. En outre, elle mettrait en jeu une stabilisation de la β-caténine puisque l'expression d'une forme mutée non phosphorylable de la β-caténine reproduit l'effet inhibiteur de Wnt sur la différenciation. Plus en aval, le facteur transcriptionnel TCF-4 serait également impliqué dans la mesure où la surexpression d'un dominant négatif de ce facteur, incapable d'être activé par la ß-caténine et de reconnaître ses sites de liaison sur l'ADN, favorise la différenciation des préadipocytes en adipocytes *in vitro* et *in vivo*. Ce dominant négatif de TCF-4 est également susceptible d'orienter des cellules mésenchymateuses multipotentes vers le lignage adipocytaire et d'assurer une transdifférenciation de myoblastes en adipocytes. Ainsi, la voie de signalisation Wnt pourrait se situer au carrefour de la détermination entre lignages myoblastique et adipoblastique.

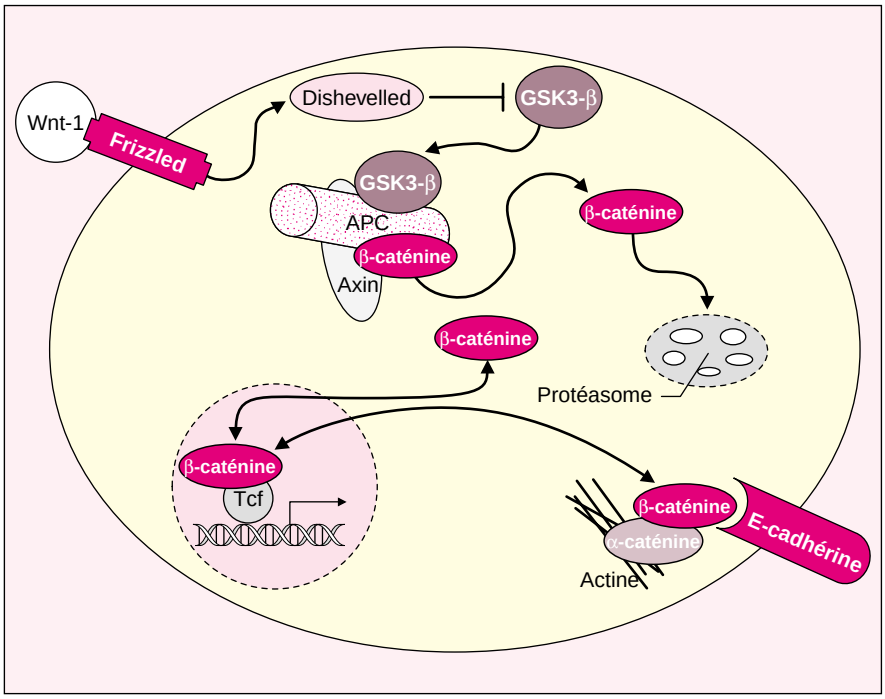

Figure 2. *Représentation de la voie de signalisation Wnt. En présence de Wnt, la protéine kinase GSK3* (glycogen synthase kinase 3) *est inactivée, empêchant ainsi la phosphorylation de la β-caténine. Cette dernière va alors s'accumuler dans le cytoplasme et être transloquée vers le noyau. À ce niveau, la β-caténine formera un complexe transcriptionnel avec les facteurs TCF/LEF pour activer leurs gènes cibles. En l'absence de Wnt, la GSK3 reste activée et phosphoryle la β-caténine, ce qui a pour conséquence la dégradation de la β-caténine par le protéasome.*

Ces découvertes récentes ajoutent donc un degré de complexité supplémentaire au modèle actuel de l'adipogenèse. Cependant, elles mettent en exergue la différence entre 2 types de facteurs modulant ce processus : ceux, tels que GATA-3, capables uniquement de contrôler la transition préadipocyte/adipocyte, mais *a priori* sans effet dans la détermination vers le lignage adipocytaire ; d'autres, tels que les protéines deltaFosB ou Wnt, dont les effets pourraient s'exercer plus précocement et qui constitueraient ainsi de véritables interrupteurs entre les lignages chondroblastique, ostéoblastique, myoblastique et adipoblastique.

En tout état de cause, l'identification de ces nouvelles voies régulatrices de l'adipogenèse pourra constituer une aide précieuse à la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'obésité. Cependant, ces approches de réduction de la masse adipeuse ne doivent jamais faire oublier que l'obésité doit être considérée comme un déséquilibre énergétique de l'organisme dans son intégralité. En ce sens, un défaut massif d'accumulation des lipides dans le tissu adipeux conduirait à une redistribution des réserves énergétiques vers d'autres tissus, avec de possibles effets délétères. A titre d'exemple, la surexpression chez la souris d'une forme active de ADD1/SREBP1C dans le tissu adipeux provoque un défaut complet de développement du tissu adipeux (lipoatrophie), mais aussi une hépatomégalie, une hyperlipidémie et un diabète sévère [14]. Le maintien d'une adipogenèse compatible avec un équilibre énergétique satisfaisant à l'échelle de l'organisme entier devra donc rester un souci primordial de toute approche thérapeutique raisonnable de l'obésité ■

RÉFÉRENCES

1. Fève B, Moldes M, El Hadri K, Lasnier F, Pairault J. La différenciation adipocytaire : tout un programme. *Med Sci* 1998 ; 14 : 848-57.

2. Rosen ED, Walkey, CJ, Puisgerver P, Spiegelman, BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 2000 ; 14 : 1293-307.

3. Bastie C, Holst D, Gaillard D, Jehl-Pietri C, Grimaldi PA. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor PPARδ promotes induction of PPARγ and adipocyte differentiation in 3T3-C2 fibroblasts. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 21920-5.

4. Hansen JB, Zhang H, Rasmussen TH, Petersen RK, Flindt EN, Kristiansen K. PPARδ-mediated regulation of preadipocyte proliferation and gene expression is dependent on cAMP signaling. *J Biol Chem* 2001 (sous presse).

5. Peters JM, Lee SST, Li W, Ward JM, *et al*. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor ß (δ). *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 5119-28.

6. Puisgerver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998 ; 92 : 829-39.

7. Wu Z, Puisgerver P, Andersson U, *et al*. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999 ; 98 : 115-24.

8. Castillo G, Brun RP, Rosenfield JK, *et al*. An adipogenic cofactor bound by the differentiation domain of PPARγ. *EMBO J* 1999 ; 18 : 3676-87.

9. Ashar HR, Fejzo MS, Tkachenko A, *et al*. Disruption of the architectural factor HMGI-C : DNA-binding AT hook motifs fused in lipomas to distinct transcriptional regulatory domains. *Cell* 1995 ; 82 : 57-65.

10. Anand A, Chada K. *In vivo* modulation of HMGIC reduces obesity. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 377-80.

11. Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting CN, Leiden JM, Hotamisligil GS. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. *Science* 2000, 290 : 134-8.

12. Sabatakos G, Sims NA, Chen J, *et al*. Overexpression of deltaFosB transcription factors increases bone formation and inhibits adipogenesis. *Nat Med* 2000 ; 6 : 985-90.

13. Ross SE, Hemati H, Longo KA, *et al*. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000 ; 289 : 950-3.

14. Shimomura, I, Hammer RE, Richardson JA, *et al*. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 3182-94.

Marthe Moldes

Department of Biochemistry, Boston University School of Medicine, K-406, 715 Albany Street, Boston 02118, MA, États-Unis.

Bruno Fève

UPRES-A CNRS 7079, Institut Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France.

COBIP

Contact : M