

***In*validation génique de PPAR γ : malgré la létalité, des révélations surprenantes**

Trois articles publiés simultanément dans *Molecular Cell* démontrent le rôle clé de PPAR γ (*peroxysome proliferator-activated receptor γ*) dans le développement du tissu adipeux mais révèlent aussi son rôle inattendu dans le développement du placenta et dans les mécanismes de l'insulinorésistance [1-3].

PPAR γ a été identifié en 1994 dans le laboratoire de Bruce Spiegelman comme un facteur de transcription qui se fixe au promoteur du gène *aP2*, codant pour un transporteur intracellulaire d'acides gras, et dont l'expression est restreinte aux adipocytes. PPAR γ est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires des hormones de type stéroïdien. Comme les autres membres de cette famille, il est activé par la fixation de son ligand puis, après hétérodimérisation avec le récepteur α de l'acide 9-*cis* rétinolique, module la transcription de gènes contenant des éléments de réponse aux PPAR. Ces éléments de réponse sont présents dans de nombreux gènes exprimés au cours de la différenciation terminale des préadipocytes en adipocytes. Aucun ligand endogène de forte affinité n'a encore été identifié, mais de nouveaux agents antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones (TZD) se sont révélés être des ligands de haute affinité et de puissants activateurs de PPAR γ 2 [4]. Deux isoformes de la protéine, PPAR γ 1 et PPAR γ 2, ont été caractérisées chez la souris, et sont issues de l'utilisation d'un promoteur alternatif. Alors que PPAR γ 2 est exprimé uniquement dans le tissu adipeux, PPAR γ 1 l'est également dans le placenta [1].

L'obtention de cellules souches embryonnaires (ES) dont les deux

allèles PPAR γ ont été invalidés par recombinaison homologue a confirmé le rôle essentiel de PPAR γ dans la différenciation adipocytaire. En effet, alors que les cellules ES peuvent, dans les conditions appropriées, se différencier *in vitro* en adipocytes [5], aucune cellule adipeuse gorgée de lipides ne se développe à partir de cellules ES-PPAR γ ^{-/-} [3]. Les cellules ES mutantes expriment les marqueurs précoces de différenciation adipocytaire comme les protéines C/EBP (*CCAAT/enhancer binding protein*) β et δ , mais perdent l'expression des marqueurs de différenciation terminale et leur capacité d'accumuler les lipides [3]. On peut donc en conclure que PPAR γ joue un rôle essentiel dans la différenciation terminale des préadipocytes *in vitro*, mais ne semble pas impliqué dans les événements précoces de la différenciation et par conséquent dans le lignage adipocytaire. Des résultats similaires ont été observés sur la différenciation adipocytaire de fibroblastes isolés à partir d'embryons PPAR γ ^{-/-} [2]. Ce rôle de PPAR γ dans le développement du tissu adipeux a été également démontré *in vivo*, par l'étude d'une souris mutante homozygote [1]. Celle-ci est dépourvue de tissu adipeux, présente le profil métabolique associé à la lipotrophie et meurt dans la première semaine post-natale. Cette observation n'est issue que d'une seule souris obtenue grâce à une manipulation expérimentale car, résultat totalement inattendu, tous les embryons mutants homozygotes meurent en milieu de gestation [1, 2]. Ce phénotype a permis d'identifier un rôle essentiel de l'isoforme PPAR γ 1 dans le développement du placenta. En effet, l'absence de PPAR γ entraîne un défaut de vas-

cularisation du placenta, et une différenciation prématurée des cardiomyocytes conduisant à une hypoplasie ventriculaire et à la mort des embryons mutants après une dizaine de jours de gestation. Des embryons chimériques, contenant des cellules «sauvages» participant seulement à la formation du placenta, peuvent se développer normalement à partir de cellules PPAR γ ^{-/-} et présentent une cardiogenèse normale. La pathologie cardiaque observée chez les souris mutantes homozygotes serait donc une conséquence directe du dysfonctionnement placentaire [1].

Les souris hétérozygotes PPAR γ ^{+/-} sont parfaitement viables, mais ont un phénotype surprenant, puisqu'elles sont partiellement protégées contre l'obésité et l'insulinorésistance induite, chez les rongeurs, par le régime hyperlipidique [2]. Affichant une prise de poids et une sensibilité à l'insuline normales lorsque le régime est pauvre en lipides, les souris PPAR γ ^{+/-} présentent une hypertrophie adipocytaire beaucoup moins marquée que les souris sauvages si le régime est riche en graisses. Si leur glycémie s'élève notablement, comme celle des témoins, en revanche leur insulinémie et leur réponse insulinaire au glucose restent pratiquement normales. Ces résultats soulignent un paradoxe apparent : comment concilier les observations montrant que l'activation de PPAR γ par les TZD exerce un effet antidiabétique, alors qu'un déficit en PPAR γ protège contre l'insulinorésistance ? Cela pourrait s'expliquer par l'existence de deux phénomènes passant par des voies différentes. En effet, l'activation de PPAR γ par les TZD stimule l'adipogenèse et conduit à la fois à la forma-

tion de petits adipocytes, qui présentent une bonne sensibilité à l'insuline, et à la diminution du nombre d'adipocytes hypertrophiés, eux-mêmes inducteurs d'insulino-résistance *via* une production accrue de TNF α [6, 7]. Chez les souris PPAR γ ^{-/-}, la protection contre l'obésité nutritionnelle et la résistance à l'insuline pourraient faire intervenir la leptine (*m/s* 1995, n° 10, p. 1463). En effet, même si les cellules adipeuses sont plus petites, la leptinémie des souris PPAR γ ^{-/-} tend à être plus élevée que celle des souris sauvages, probablement par une levée de l'effet inhibiteur de PPAR γ sur l'expression du gène *ob* codant pour la leptine. Compte tenu des effets connus de cette hormone (*m/s* 1995, n° 10, p. 1463 et 1999, n° 11, p. 1276), l'augmentation de son efficacité pourrait rendre compte, au moins en

partie, à la fois de l'effet « anti-obésité » et de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline induits par l'absence d'un allèle du gène PPAR γ . Cette observation offre des perspectives thérapeutiques nouvelles pour le traitement de l'obésité d'origine nutritionnelle et le développement du diabète de type 2 qui passeraient par l'utilisation non pas d'agonistes comme les TZD mais d'antagonistes de PPAR γ . Nul doute que l'industrie pharmaceutique s'intéresse déjà à développer de telles molécules.

1. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, *et al.* PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4: 585-95.
2. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, *et al.* PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999; 4: 597-609.

3. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, *et al.* PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol Cell* 1999; 4: 611-7.
4. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-14.
5. Dani C, Smith AG, Dessolin S, *et al.* Differentiation of embryonic stem cells into adipocytes *in vitro*. *J Cell Sci* 1997; 12: 79-85.
6. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, *et al.* Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 1354-61.
7. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.

Nathalie Belmonte
Cécile Vernochet
Christian Dani

Centre de biochimie. UMR 6543 Cnrs, Parc Valrose, 06180 Nice, France.