

L'adipocyte médullaire : une cellule pleine d'avenir

**Patrick Laharrague
Béatrice Cousin
Joël X. Corberand
Luc Pénicaud
Louis Casteilla**

Bien que constituant un élément essentiel du micro-environnement de la moelle osseuse, les adipocytes médullaires ont été peu étudiés. Leur nombre varie considérablement au cours du développement et dans différentes situations pathologiques lors desquelles se produisent des modifications de l'hématopoïèse. Cela a laissé supposer un lien privilégié entre adipocytes et hématopoïèse, assimilé dans un premier temps à un simple rôle de soutien ou de fourniture d'énergie et de précurseurs lipidiques de l'adipocyte vers les cellules hématopoïétiques. Le développement des cultures cellulaires permet aujourd'hui de considérer que l'adipocyte médullaire, par ses propriétés endocrines et, en particulier, sa capacité de sécréter la leptine, joue un rôle direct dans la différenciation et la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques. Par ailleurs, il existerait une possibilité de conversion phénotypique entre adipocyte médullaire et ostéoblaste, reflétant l'origine commune de ces deux types cellulaires. Compte tenu de ces propriétés particulières, on peut s'interroger sur le fait de considérer cette cellule, à côté de l'adipocyte blanc et de l'adipocyte brun, comme un troisième type d'adipocyte.

L'adipocyte de la moelle osseuse, par sa localisation particulière, peut être clairement distingué des adipocytes blancs et bruns extramédullaires. S'il existe une littérature abondante concernant ces derniers, dont une grande partie a été synthétisée dans un numéro récent de *médecine sciences (m/s 1998, n° 8-9)* consacré à l'obésité, l'adipocyte médullaire est relativement peu étudié. Bien que représentant le type cellulaire le plus abondant de l'environnement

médullaire chez l'adulte, cet adipocyte a été longtemps considéré comme élément d'un simple tissu de « remplissage ». Cependant, cet adipocyte, comme ses homologues non médullaires [1], possède des propriétés sécrétrices et endocrines [2]. Dans cet article, sont présentées les données obtenues *in vitro* et *in vivo* montrant que le tissu adipeux médullaire ne joue pas qu'un rôle de contrôle dans l'équilibre énergétique de la moelle osseuse, mais qu'il pourrait être directement impliqué dans

ADRESSES

P. Laharrague : maître de conférences. B. Cousin : chargée de recherches au Cnrs. J.X. Corberand : professeur. L. Pénicaud : directeur de recherches au Cnrs. L. Casteilla : professeur. UPRES-A Cnrs 5018, IFR L. Bugnard, Hôpital Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31403 Toulouse Cedex 04, France.

ces grandes fonctions de l'organisme que sont l'hématopoïèse et l'ostéogénèse.

Caractéristiques cellulaires

Multiloculaires lorsqu'immatures, les adipocytes médullaires deviennent par la suite uniloculaires. Chez l'homme, leur taille peut atteindre 50 μm à 180 μm (figure 1A). Les lipides accumulés sont essentiellement des lipides neutres et des acides gras libres. Les phospholipides sont absents. Peu d'éléments distinguent les adipocytes médullaires des adipocytes blancs extramédullaires, à l'exception d'activités enzymatiques de type estérase (Tableau 1) dont l'identification à l'échelle moléculaire n'est pas encore réalisée [3]. Les cellules médullaires stromales adhèrent plus rapidement au flacon de culture que les cellules hématopoïétiques. Ce phénomène a été utilisé, avec la technique de dilution limitante, pour cloner des lignées stromales chez la souris et chez le rat. La lignée stromale murine BMS2, la plus étudiée, répond à des molécules adipogéniques connues (glucocorti-

coïdes, méthylisobutylxanthine) avec un taux accéléré de différenciation [4]. Les caractéristiques de ce processus sont également celles observées pour la lignée fibroblastique fœtale 3T3-L1 qui représente un des modèles d'étude *in vitro* de la différenciation de l'adipocyte blanc [5]. Cependant, alors que l'expression des gènes codant pour l'angiotensinogène et la protéine régulatrice de transcription C/EBP α est induite lors de la différenciation de 3T3, elle ne présente aucune variation au cours de la différenciation des préadipocytes en adipocytes BMS2. Cela est à noter puisqu'il a été proposé que la protéine C/EBP α , par sa fixation sur l'ADN, réglerait l'expression génique au cours de la différenciation des adipocytes de type blanc [6]. Les cytokines TNF α (*tumor necrosis factor α*), IL-1 β (*interleukine-1 β*) et TGF β (*transforming growth factor β*) se comportent comme des antagonistes de la différenciation adipocytaire de la lignée BMS2. Leur ajout à des cellules mures induit une diminution rapide de l'activité lipoprotéine lipase et des concentrations de base des ARNm spécifiques [6]. Contrairement à celles des rongeurs, les cellules stromales médullaires

humaines ne s'immortalisent pas spontanément. Des lignées ont pu être établies par transformation de cellules stromales par le virus simien SV40 ou le papillomavirus humain HPV16; en culture, ces lignées n'acquièrent jamais le phénotype d'adipocytes.

Peu de données existent en culture primaire, mais un des premiers résultats obtenus chez la souris a été la mise en évidence – contrairement à ce que l'on observe pour les préadipocytes du tissu blanc ou brun – de l'absence d'effet adipogénique de l'insuline sur les précurseurs adipocytaires de la moelle [7]. Ce résultat a été confirmé chez l'homme [8, 9]. Toujours chez l'homme, les glucocorticoïdes semblent nécessaires et suffisants pour la différenciation adipocytaire médullaire. Les adipocytes médullaires humains différenciés en culture primaire sont capables d'incorporer du glucose dans leurs triglycérides et d'hydrolyser ces molécules à la suite d'une stimulation par un agoniste β -adrénergique [8, 9]. Cependant, *in vivo*, il faut remarquer que les réserves lipidiques de la moelle sont épargnées lors d'un jeûne court [10], alors que celles du tissu adipeux blanc sont rapidement mobilisées pour répondre à la demande métabolique. Enfin, les adipocytes médullaires expriment et sécrètent très abondamment la leptine [8]. Nous reviendrons sur ce point.

Adipocytes médullaires et hématopoïèse

Les expériences de greffe de cellules souches médullaires chez des animaux irradiés à doses létales, de même que l'analyse histologique chez l'homme, ont conduit à postuler l'existence d'un effet du microenvironnement médullaire [11] – considéré comme l'ensemble des éléments non hématopoïétiques de la moelle dont font partie les adipocytes – sur l'hématopoïèse. De nombreuses observations tendent à montrer l'existence d'une relation entre importance de l'hématopoïèse et abondance des adipocytes.

Lors du développement

L'étude des os longs d'embryons et de fœtus humains entre 6 et 28 semaines

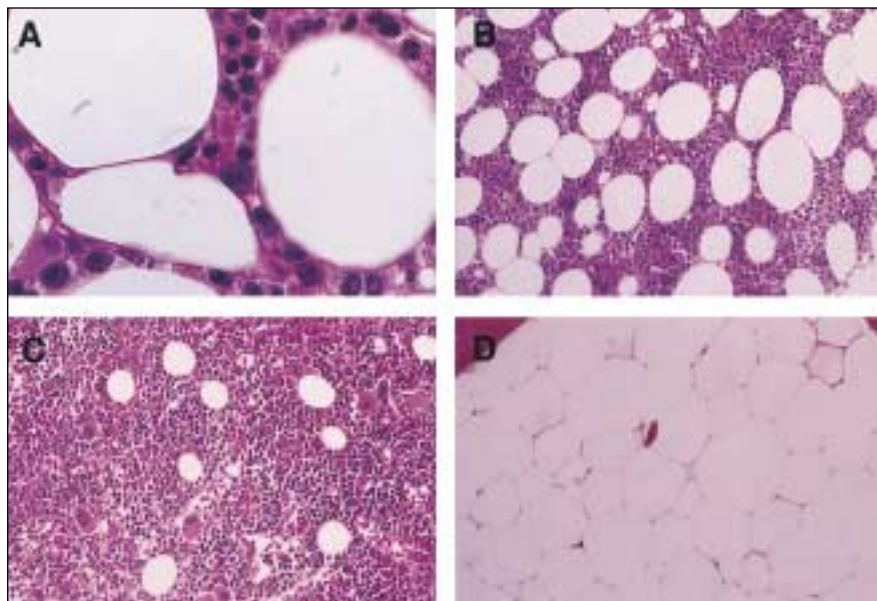


Figure 1. **Étude histologique médullaire (coloration hémalum-éosine).** A. Adipocytes médullaires uniloculaires. Noter la taille des cellules et l'é étroitesse des rapports avec les cellules hématopoïétiques ($\times 1000$). B. Biopsie ostéomédullaire chez un adulte normal. Les adipocytes occupent près de la moitié de la cavité médullaire ($\times 200$). C. Hyperplasie du tissu érythropoïétique lors d'une hémolyse chronique, rareté des adipocytes ($\times 200$). D. Moelle hypoplasique dans une aire irradiée avec prédominance du tissu adipeux ($\times 200$).

Tableau I			
COMPARAISON DES ADIPOCYTES MÉDULLAIRES ET EXTRAMÉDULLAIRES BRUNS ET BLANCS			
Caractéristiques	Adipocytes médullaires	Adipocytes bruns	Adipocytes blancs
Localisation tissulaire	cavités médullaires osseuses	surtout autour des vaisseaux et du cœur	disséminée
Morphologie	uniloculaire	multiloculaire	uniloculaire
Mitochondries	+	+++	+
Cytochimie:			
• acétate estérases	+	-	
• chloroacétate estérases	+	-	
• butyrate estérases	fluororésistantes	fluorolabiles	
Marqueur spécifique	-	UCP1	-
Développement	postnatal	périnatal	postnatal
Plasticité	moelle rouge → moelle jaune • température osseuse ? • activité érythropoïétique Pas d'effet du jeûne court	tissu adipeux brun → tissu adipeux blanc (voir [37])	
Rôle physiologique majeur	hématopoïèse ostéogénèse réservoir énergétique localisé ?	thermogenèse	homéostasie énergétique
Sensibilité à l'insuline	-		+
Agents différenciants:			
• insuline	-	++++	+++
• dexaméthasone	+++	+++	+++
• thiazolidinediones	+ (rongeurs)	+	+
• catécholamines	-	++	-
• T3	?	++	+

D'après [1, 2, 8, 21, 37].

ne permet pas la mise en évidence d'adipocytes médullaires [12]. La moelle des nouveau-nés contient peu ou pas d'adipocytes et constitue, grossièrement, un organe « rouge », érythropoïétique. Vers 4 ans, un nombre significatif d'adipocytes est retrouvé dans la diaphyse des os longs, ces cellules étant isolées les unes des autres et disséminées dans le tissu hématopoïétique. Ces cellules adipeuses remplacent progressivement les éléments hématopoïétiques et s'étendent, par processus centripète, jusqu'à ce que, vers 18 ans, la moelle hématopoïétique ne soit présente qu'au niveau du squelette axial. Avec le vieillissement, la moelle se transforme progressivement en un tissu « jaune », dans lequel

les cellules adipeuses, jointives, occupent tout l'espace médullaire [13]. Cela est particulièrement net au niveau des os longs des membres, dans lesquels la cavité médullaire est occupée à 90 % par des adipocytes. Entre les cellules grasses, à l'exception des vaisseaux sanguins et de quelques fibres de réticuline, ne restent que de rares macrophages. Selon certains, ces changements de répartition du tissu adipeux au cours du développement de l'individu correspondraient au gradient de température qui s'installe entre la partie centrale du corps, plus vascularisée, et les parties les plus distales. Chez les mammifères nouveau-nés, les températures de la partie centrale et des

membres sont identiques; chez les animaux adultes, la température des membres est diminuée de 4 °C [14]. Une reprise de l'hématopoïèse dans les vertèbres caudales du rat, normalement adipeuses, est observée après implantation de la queue dans la cavité abdominale dont la température est plus élevée [15]. Une étude récente par RT-PCR montre l'expression d'UCP1, protéine découplante mitochondriale spécifique des adipocytes bruns et impliquée dans la production de chaleur, dans une lignée adipocytaire médullaire de rat [16]. Mais une éventuelle relation des adipocytes médullaires avec la thermogenèse reste à démontrer chez l'homme. Ainsi, dans notre système

de culture primaire d'adipocytes médullaires humains, nous n'avons pas pu mettre en évidence le marqueur mitochondrial UCP1 [8].

Avec l'érythropoïèse

Chez les lapins traités par la phénylhydrazine pour induire une hémolyse et stimuler l'érythropoïèse, la moelle «jaune» se transforme rapidement en «rouge» [17]. Une réponse identique est observée chez l'homme lors d'hypoxie chronique, dans la drépanocytose ou la polyglobulie primitive [3]. A l'inverse, dans l'hypoplasie médullaire ou lors de l'inhibition de l'érythropoïèse par hypertransfusion, un pourcentage accru de la moelle est occupé par des adipocytes [18]. Il existe donc une relation inverse entre érythropoïèse et adipogenèse, les adipocytes remplissant les cavités médullaires qui ne sont pas utilisées pour l'hématopoïèse; lorsque cela est nécessaire, cet espace est rapidement recruté pour l'érythropoïèse (figure 1 B, C et D).

Rôle direct des adipocytes médullaires?

Des hypothèses s'appuyant sur un rôle direct des adipocytes médullaires dans l'hématopoïèse ont été formulées depuis longtemps: les adipocytes pourraient constituer des réserves de précurseurs métaboliques ou d'énergie nécessaires à l'hématopoïèse [19]; de même, certains produits de sécrétion tels que les esters de cholestérol, le glycérol, les acides gras pourraient être utilisés pour la synthèse des lipides membranaires des cellules sanguines en développement [3]. Cette notion mérite d'autant plus l'attention que l'activité métabolique des adipocytes médullaires semble beaucoup plus élevée que celle des adipocytes du tissu adipeux blanc. Chez le lapin, comme dans d'autres espèces animales, 40 % des chylomicrons, remnants* et VLDL (*very low density lipoproteins*) injectés sont épurés par la moelle et non par le foie. La moelle stocke préférentiellement les chylomicrons riches en triglycérides, qui sont

dégradés en acides gras libres par les macrophages du stroma. Cette activité pourrait fournir à la moelle des métabolites énergétiques ou des vitamines liposolubles qui pourraient être utilisés dans la prolifération et la différenciation des précurseurs hématopoïétiques.

L'utilisation de modèles *in vitro* (cultures primaires et lignées) apporte des arguments en faveur de ces hypothèses.

- Chez la souris, lors de la culture à long terme, l'hématopoïèse semble dépendante de l'apparition d'adipocytes dans la couche stromale [20]; cela ne paraît pas être le cas chez l'homme, tout au moins si l'on considère les progéniteurs granulomonocytaires: les adipocytes sont présents en début de culture lorsque les progéniteurs sont peu nombreux, ou

n'apparaissent qu'aux stades tardifs de cultures avec faible hématopoïèse [21]. Les lignées cellulaires stromales murines capables de permettre l'hématopoïèse et la lymphopoïèse sont pour la plupart préadipocytaires [22]. Cependant, aucun travail récent n'a cherché à caractériser les nombreux produits de sécrétion, cytokines ou facteurs de croissance, des adipocytes [1, 2] éventuellement impliqués dans une telle relation.

L'expression d'un récepteur pour la leptine, produit du gène *ob* exprimé essentiellement dans le tissu adipeux blanc, a été récemment mise en évidence dans plusieurs lignées hématopoïétiques murines [23], et dans des cellules souches hématopoïétiques de foie fœtal murin et de sang de cordon humain [24]. Ce récepteur,

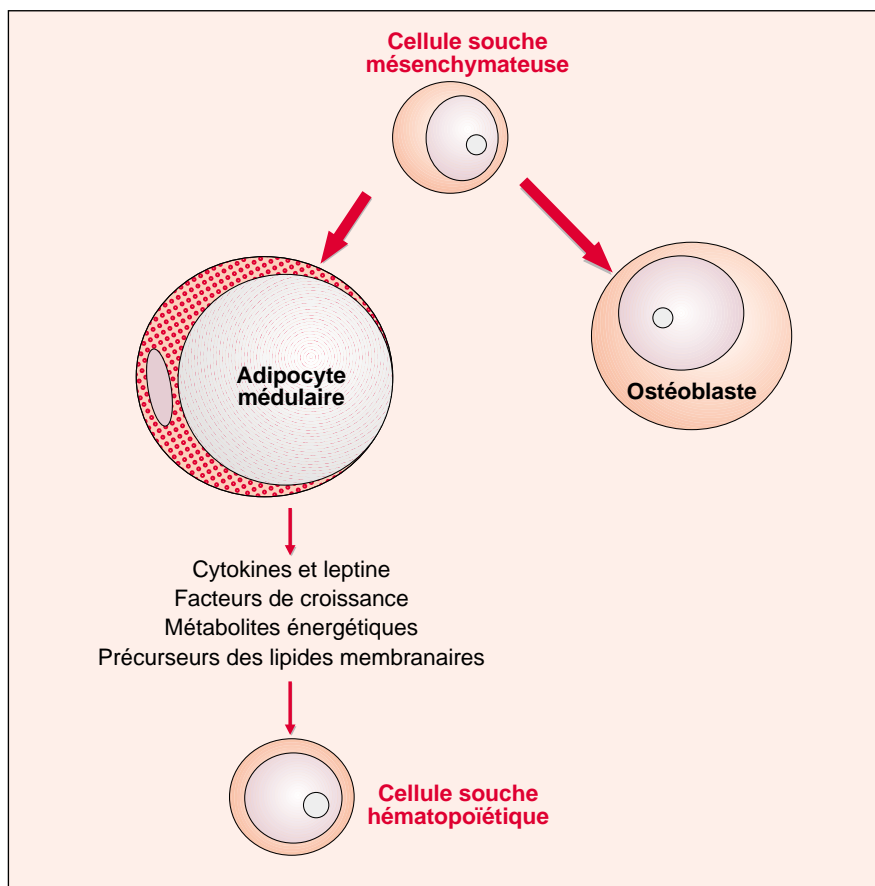


Figure 2. Relations entre les cellules souches d'origine mésenchymateuse, les adipocytes, les ostéoblastes et les cellules souches hématopoïétiques identifiées par l'antigène CD34. Les propriétés sécrétrices et métaboliques des adipocytes éventuellement impliquées dans l'hématopoïèse et l'ostéogénèse sont indiquées.

* Produits de dégradation partielle des chylomicrons.

du type récepteur de cytokines gp130, correspond à l'isoforme, dite forme longue, exprimée à des niveaux élevés dans l'hypothalamus. La leptine recombinante stimule la production de colonies érythroïdes et granulo-monocytaires par les cellules embryonnaires de souris et par des précurseurs hématopoïétiques médullaires ou de foie fœtal [25, 26]. Récemment, nous avons montré que les adipocytes médullaires humains en culture produisent des quantités importantes de leptine [8]. Cette production, au voisinage des précurseurs hématopoïétiques porteurs du récepteur de la leptine, pourrait constituer un lien supplémentaire entre adipocytes médullaires et tissu hématopoïétique (figure 2).

Adipocytes médullaires et ostéoblastes : un précurseur commun

In vivo comme *in vitro*, un certain nombre d'observations semblent indiquer un lien étroit entre adipocytes médullaires et ostéoblastes.

Les travaux déjà anciens de Tavassoli et Crosby [27] chez le lapin ont mis en évidence les capacités ostéogéniques de fragments de moelle rouge et jaune transplantés dans des sites extramédullaires : dans les deux cas, une formation osseuse se développe autour du greffon. Au cours de l'ostéoporose, l'augmentation du tissu adipeux médullaire est parallèle à la diminution du volume osseux trabéculaire [28]. Chez la rate ovariectomisée, la baisse des taux d'œstrogènes s'accompagne d'une diminution du volume osseux avec augmentation des surfaces de résorption osseuse (reflétant une activation des ostéoclastes), ainsi que d'une augmentation de la masse adipeuse médullaire. Les œstrogènes, au contraire, ont toujours un effet agoniste de l'ostéogénèse et antagoniste de l'adipogénèse [29]. On peut noter que les adipocytes médullaires humains possèdent l'enzyme P450, aromatasé convertissant les androgènes circulants en œstrone ou en œstradiol [30] : ces cellules pourraient donc constituer une source locale d'œstrogènes *in vivo*.

Chez le rat, lorsque les cellules médullaires stromales sont cultivées en présence de dexaméthasone, la

différenciation ostéogénique prédomine ; lorsque le stéroïde est présent uniquement en culture secondaire, la différenciation est surtout adipocytaire ; cultivées en présence de dexaméthasone en culture primaire, puis de dexaméthasone et de vitamine D₃ en culture secondaire, la différenciation adipocytaire est inhibée et l'ostéoblastique augmentée : il semble donc exister dans ce modèle une relation inverse entre différenciation adipocytaire et différenciation ostéogénique [31].

Chez l'homme, l'anticorps monoclonal murin STRO-1 permet d'identifier des cellules stromales capables de produire des cellules adhérentes avec un phénotype de fibroblastes, d'adipocytes, de cellules musculaires lisses et d'ostéoblastes, selon les conditions de culture [32]. Malgré son pouvoir adipogénique, la dexaméthasone induit l'expression d'ARNm spécifiques des ostéoblastes (phosphatase alcaline, ostéopontine, ostéocalcine, décorine, biglycane) ; l'ajout de vitamine D₃ potentialise l'effet de la dexaméthasone et est nécessaire à l'expression maximale de l'ostéocalcine et de l'ostéopontine [33].

La lignée stromale RCJ 3.1 se transforme spontanément en cellules d'aspect fibroblastique. Le traitement par la parathormone leur confère un phénotype d'ostéoblastes, alors que le traitement par la dexaméthasone leur donne un phénotype de chondrocytes ou d'adipocytes [34].

Des travaux plus récents prolongent ces observations : des colonies stromales, fibroblastiques ou adipocytaires, implantées dans des chambres de diffusion, peuvent acquérir des propriétés ostéogéniques [35]. De ces expériences de transplantation, on peut déduire que les cellules stromales qui se sont différenciées vers un phénotype adipocytaire sont capables de se différencier, puis de se différencier à nouveau vers un phénotype ostéoblastique.

L'ensemble de ces observations, *in vitro* et *in vivo*, a conduit au concept d'une cellule souche mésenchymateuse, au moins bipotente, qui se maintiendrait dans le microenvironnement de la moelle et serait à l'origine des cellules non hématopoïétiques du stroma médullaire [36] (figure 2).

Conclusions

Les adipocytes médullaires sont bien de véritables adipocytes. Par leur localisation, leurs caractéristiques cytologiques et métaboliques, leurs possibilités de conversion phénotypique et leurs interactions avec les tissus osseux et hématopoïétiques, ils peuvent toutefois apparaître comme un type original de cellules adipocytaires. Avec les tissus adipocytaires blanc et brun, le tissu adipocytaire médullaire donne un nouvel exemple que les masses adipeuses ne sont pas de simples « dépôts », mais des ensembles cellulaires complexes, dotés d'une grande plasticité [37], jouant un rôle essentiel dans de nombreux systèmes physiologiques ■

RÉFÉRENCES

1. Ailhaud G. L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine. *Med Sci* 1998 ; 14 : 858-64.
2. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996 ; 19 : 421-8.
3. Tavassoli M. Fatty involution of marrow and the role of adipose tissue in hematopoiesis. In: Tavassoli M, ed. *Handbook of the hemopoietic microenvironment*. Clifton : Humana Press, 1989 : 157-87.
4. Gimble JM, Dorheim MA, Cheng Q, et al. Response of bone marrow stromal cells to adipogenic antagonists. *Mol Cell Biol* 1989 ; 57 : 4587-95.
5. Fève B, Moldes M, El Hadri K, Lasnier F, Pairault J. La différenciation adipocytaire : tout un programme. *Med Sci* 1998 ; 14 : 848-57.
6. Gimble JM, Dorheim MA, Cheng Q, et al. Adipogenesis in a murine bone marrow stromal cell line capable of supporting B lineage lymphocyte growth and proliferation : biochemical and molecular characterization. *Eur J Immunol* 1990 ; 20 : 379-87.
7. Greenberger JS. Sensitivity of corticosteroid-dependent insulin-resistant lipogenesis in marrow preadipocytes of obese-diabetic (db/db) mice. *Nature* 1978 ; 275 : 752-4.
8. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998 ; 12 : 747-52.
9. Greenberger JS. Corticosteroid-dependent differentiation of human marrow preadipocytes *in vitro*. *In Vitro* 1979 ; 15 : 823-8.

RÉFÉRENCES

10. Bathija A, Davis S, Trubowitz S. Bone marrow adipose tissue: response to acute starvation. *Am J Hematol* 1979; 6: 191-8.
11. Charbord P. Le micro-environnement médullaire chez l'homme normal et pathologique. *Hématologie* 1998; 4: 29-40.
12. Charbord P, Tavian M, Humeau L, Peault B. Early ontogeny of the human marrow from long bones: an immunohistochemical study of hematopoiesis and its microenvironment. *Blood* 1996; 87: 4109-19.
13. Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS. Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. *Am J Clin Pathol* 1965; 43: 326-31.
14. Petrakis NL. Some physiological and developmental considerations of the temperature gradient hypothesis of bone marrow distribution. *Am J Phys Anth* 1966; 25: 119-30.
15. Huggins C, Blocksom BH, Noonan WJ. Temperature conditions in the bone marrow of rabbit, pigeon and albino rat. *Am J Physiol* 1936; 115: 395-401.
16. Marko O, Cascieri MA, Ayad N, Strader CD, Candelore MR. Isolation of a preadipocyte cell line from rat bone marrow and differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1995; 136: 4582-8.
17. Bathija A, Davis S, Trubowitz S. Marrow adipose tissue: response to erythropoiesis. *Am J Hematol* 1978; 5: 315-21.
18. Islam A. Do bone marrow fat cells or their precursors have a pathogenic role in idiopathic aplastic anaemia. *Med Hypoth* 1988; 25: 209-17.
19. Hussain MM, Mahley RW, Boyles JK, Lindquist PA, Brecht WJ, Innerarity TL. Chylomicron metabolism: chylomicron uptake by bone marrow in different animal species. *J Biol Chem* 1989; 264: 17931-8.
20. Dexter TM, Allen TD, Lajtha LG. Conditions controlling the proliferation of haemopoietic stem cells *in vitro*. *J Cell Physiol* 1976; 91: 335-44.
21. Touw I, Löwenberg B. No stimulative effect of adipocytes on hematopoiesis in long-term human bone marrow cultures. *Blood* 1983; 61: 770-4.
22. Gimble JM. The function of adipocytes in the bone marrow stroma. *New Biol* 1990; 2: 304-12.
23. Cioffi J, Shafer A, Zupancic T, *et al*. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585-9.
24. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170-80.
25. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, *et al*. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; 89: 1507-12.
26. Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, *et al*. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 3438-43.
27. Tavassoli M, Crosby WH. Bone marrow histogenesis: a comparison of fatty and red marrow. *Science* 1970; 169: 291-3.
28. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop* 1971; 80: 147-54.
29. Martin RB, Zissimos SL. Relationships between marrow fat and bone turnover in ovariectomized and intact rats. *Bone* 1991; 12: 123-31.
30. Frisch RE, Canick JA, Tulshinsky D. Human fatty marrow aromatizes androgen to estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 394-6.
31. Beresford JN, Bennet JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci* 1992; 102: 341-51.
32. Gronthos S, Graves SE, Ohta S, Simmons PJ. The STRO-1 fraction of adult human bone marrow contains the osteogenic precursors. *Blood* 1994; 84: 4164-73.
33. Oreffo ROC, Virdi AS, Triffitt JT. Modulation of osteogenesis and adipogenesis by human serum in human bone marrow cultures. *Eur J Cell Biol* 1997; 74: 251-61.
34. Grigoriadis AE, Heersche JNM, Aubin JE. Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: effect of dexamethasone. *J Cell Biol* 1988; 106: 2139-51.
35. Bennett JH, Joyner CJ, Triffitt JT, Owen ME. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential. *J Cell Sci* 1991; 99: 131-9.
36. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg* 1994; 21: 429-35.
37. Casteilla L, Cousin B, Viguerie-Bascands N, Larrouy D, Pénicaud L. Hétérogénéité et plasticité cellulaires des tissus adipeux. *Med Sci* 1994; 10: 1099-106.

Summary

The bone marrow adipocyte: a cell with a future

Although bone marrow adipocytes are an essential element of the bone marrow microenvironment, they have attracted little interest. Their number varies considerably in the course of development and in different disorders where hematopoiesis is itself subject to variation. A privileged relationship was thus thought to exist between adipocytes and hematopoiesis, and was first considered to be limited to support or provision energy and lipid precursors from adipocytes to the hematopoietic cells. Owing to the development of cell culture, we can now consider that the bone marrow adipocyte, through its endocrine properties and in particular its ability to secrete leptin, plays a direct role in the differentiation and proliferation of hematopoietic progenitors. Moreover, phenotypic conversion may be possible between bone marrow adipocytes and osteoblasts, reflecting the common origin of these two cell types. Taking into account these particular properties, the future should tell us whether this cell should be considered, beside the white and brown adipocyte, as a third type of adipocyte.

TIRÉS À PART

P. Laharrague.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE