

Neurobiologie

Nouvelles données dans la régulation centrale de la pulsativité de la sécrétion d'hormone de croissance : l'hormone elle-même donne le signal

L'hormone de croissance (*growth hormone*, GH) a été isolée pour la première fois à partir d'hypophysés bovines par Li *et al.* [1]. C'est une des hormones les plus importantes de l'organisme pour ses effets anaboliques. Ceux-ci sont soit directs par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques [2], soit indirects en stimulant la synthèse de facteurs de croissance tels que l'*insulin-like growth factor* de type I (IGF-I ou somatomédine) ou le facteur de croissance épidermique (EGF) [3]. Chez l'homme, l'action directe de la GH favorise la lipolyse au niveau des tissus adipeux. Elle est donc de type anti-insulinique. Par l'intermédiaire de différents facteurs, la GH influence également le métabolisme du glucose, des lipides et des acides aminés. Ainsi, l'IGF-I, d'origine hépatique, stimule l'incorporation des acides aminés dans les protéines, la croissance des cartilages et des os et la prolifération cellulaire dans de nombreux organes [3]. Maximale pendant la puberté, la sécrétion de GH diminue ensuite de plus de 10 % tous les dix ans et cette diminution est corrélée à la perte de masse musculaire, l'accumulation de tissu adipeux et la déminéralisation osseuse qu'on observe chez les personnes âgées [4]. C'est donc un agent anabolisant physiologique indispensable à la croissance staturale et au maintien de la masse protéique chez l'adulte. La déficience en GH entraîne le nanisme et son excès l'acromégalie.

Dans toutes les espèces de mammifères, l'homme y compris, la sécrétion adéno-

hypophysaire de GH est pulsatile, caractère indispensable au bon fonctionnement biologique de l'hormone [5]. Chez l'homme, l'amplitude de ces pics augmente au cours du sommeil à ondes lentes [6]. La pulsativité de la GH plasmatique est particulièrement marquée chez le rat mâle adulte avec un épisode sécrétoire régulier toutes les 3,5 heures [7]. Depuis le milieu des années 1980, on savait que la régulation de la pulsativité de GH faisait intervenir deux neurohormones hypothalamiques antagonistes, la somatolibérine ou GHRH (*GH-releasing hormone*), un peptide de 44 acides aminés, qui stimule directement la libération de GH [8] et la somatostatine, un peptide de 14 acides aminés, qui l'inhibe également directement [9]. Des expériences d'immunisation passive avaient permis d'établir que la GHRH et la somatostatine contrôlaient de manière interactive différents aspects de la pulsativité de GH : la GHRH est essentielle pour l'induction de l'épisode sécrétoire alors que la somatostatine est importante pour contrôler les valeurs basses (nadir) entre les pics [10] (*figure 1*). La somatostatine semble également impliquée dans la génération du pic puisque l'injection intermittente du peptide est capable d'induire un épisode sécrétoire de GH, à l'interruption de l'injection de somatostatine [11]. Les neurones neurosécrétoires qui synthétisent les deux peptides sont localisés dans des régions différentes de l'hypothalamus : les neurones à GHRH sont situés dans la partie médiobasale, dans le noyau arqué ou tubéro-infundibulaire ; les neurones à somatostatine dans la partie antérieure, au sein du noyau périver-

triciulaire. Des expériences de traçage de voies neuronales couplées à l'immunocytochimie ne nous ont pas permis de mettre en évidence de connexion directe importante entre neurones à GHRH et neurones à somatostatine [12]. En revanche, d'autres neurones du noyau arqué synthétisant le neuropeptide Y ou la proopiomélanocortine innervent largement les neurones périvertriculaires à somatostatine. Par ailleurs, un autre peptide, la galanine, est co-localisé avec la GHRH et des concentrations très importantes de ses récepteurs sont présentes dans l'éminence médiane, au voisinage des terminaisons nerveuses à somatostatine [13]. Il fallait donc faire intervenir d'autre(s) facteur(s) que les deux neurohormones endogènes dans le générateur intrahypothalamique de la pulsativité de GH.

Des données très récentes impliquent la GH elle-même dans cette boucle d'autorégulation courte [14]. Après injection intracérébroventriculaire d'un oligonucléotide antisens contre l'ARNm du récepteur de la GH (GHR), la liaison de GH dans les plexus choroïdes, au niveau des ventricules cérébraux du rat mâle adulte, diminue parallèlement à l'inhibition de la traduction de l'ARN messager du GHR dans le noyau périvertriculaire de l'hypothalamus. Parallèlement, ce traitement antisens augmente considérablement la sécrétion de GH et diminue les concentrations d'ARNm de la somatostatine dans les neurones hypophysiotropes du noyau périvertriculaire, alors que la synthèse du GHRH dans le noyau arqué n'est pas modifiée. Ces effets sont spécifiques puisque l'injec-

Cette mini-synthèse est dédiée à la mémoire de notre collègue Françoise Mounier.

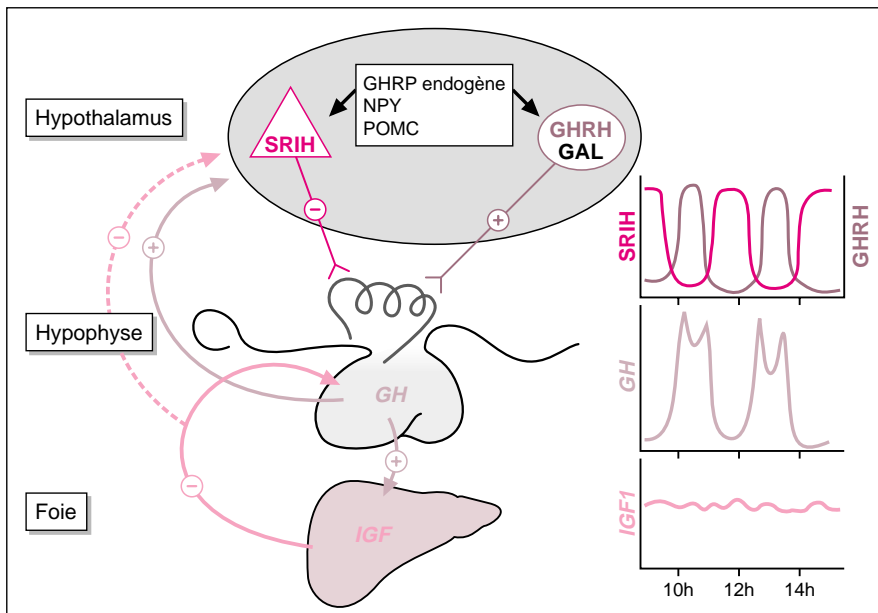


Figure 1. **Représentation schématique du contrôle central de la sécrétion pulsatile de GH.** Le rythme circadien de la sécrétion de GH est entraîné par la libération antiparallèle de GHRH et de somatostatine (SRIH) dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. La GHRH et la somatostatine sont libérées de l'éminence médiane à partir de neurones dont les corps cellulaires sont localisés respectivement dans les régions médiane et antérieure de l'hypothalamus. Il existe très peu de connexions directes entre les deux types de neurones et l'équilibre entre la libération des deux peptides est assuré par la GH elle-même, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques localisés sur les neurones à somatostatine. La galanine (GAL) co-localisée et co-libérée avec la GHRH peut régler la sécrétion de somatostatine au niveau de l'éminence médiane. Des interneurones localisés au voisinage des neurones à GHRH et qui contiennent le neuro-peptide Y (NPY), la proopiomélanocortine (POMC) et vraisemblablement le ligand endogène encore inconnu du récepteur du GHRP-6 [19, 20] interviennent également pour régler finement l'équilibre de la libération des deux neurohormones antagonistes. Un second contrôle négatif est exercé à long terme sur la sécrétion de GH par l'IGF-I, au niveau de la synthèse de l'hormone hypophysaire, mais ce mécanisme de rétrocontrôle classique a une durée trop longue pour pouvoir intervenir dans la régulation de la pulsatilité circadienne de la GH.

tion d'un oligonucléotide antisens contre l'ARNm du récepteur de la prolactine, une protéine homologue du récepteur GH, n'a pas d'action. Des effets de même type (augmentation de la GH basale et stimulée) ont été rapportés il y a plus de dix ans après injection d'anticorps antisomatostatine [10]. Ces résultats posent le problème de l'accès de la GH aux neurones hypothalamiques. Bien que la barrière hémato-méningée soit considérée comme imperméable à la GH, les niveaux élevés de GH plasmatique mesurés chez l'acromégale sont accompagnés de valeurs également augmentées dans le liquide céphalorachidien [15]. De même, les traitements par

l'hormone recombinante des patients déficients en GH entraînent son augmentation dans le LCR [16]. En outre, la localisation des récepteurs de la GH n'est pas sans rappeler celle des récepteurs de l'insuline ou de la leptine, deux autres facteurs d'origine périphérique dont les actions centrales sont également bien documentées [17, 18]. Une troisième voie de contrôle de la sécrétion de GH a été envisagée lorsqu'on a montré que le GHRP-6, un peptide de synthèse dérivé des enképhalines, était actif sur la libération de GH. Très récemment, l'ADNc codant pour le récepteur de ce peptide a été cloné (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1259*). Il reste bien évidemment à découvrir quel est

le ligand endogène de ce nouveau récepteur qui pourrait être le second facteur hypothalamique contrôlant les interactions entre neurones à somatostatine et neurones à GHRH. Mais d'ores et déjà les enjeux socio-économiques sont formidables. Le coût annuel du traitement d'un enfant en retard de croissance par la GH humaine recombinante est de l'ordre de 90 KF par an. Le marché mondial de la GH (donc du GHRP) est estimé à plus de 10 milliards de francs, dont près d'un tiers pour les retards de croissance. En outre, certaines études récentes montrent un effet bénéfique d'un traitement chronique par trois injections par semaine de GH humaine recombinante chez les personnes âgées présentant des valeurs basses d'IGF-I (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1259*). Cependant, un tel traitement et son coût sont particulièrement difficiles à supporter par des personnes âgées. Un médicament moins cher à fabriquer que la GH humaine recombinante et qui entraînerait de manière pulsatile la libération de la GH endogène du patient après des prises répétées, par voie orale ou intranasale, serait certainement un apport majeur à la clinique des traitements des déficiences en GH ■

RÉFÉRENCES

1. Li CH, Evans HM, Simpson ME. Isolation and properties of the anterior hypophysial growth hormone. *J Biol Chem* 1945; 159: 353-6.
2. Le Cam A, Legraverend C. Mode d'action de l'hormone de croissance. *Med Sci* 1993; 9: 1352-61.
3. Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 131-53.
4. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14: 20-39.
5. Clark RG, Mortensen D, Carlsson LMS, Carmignac D, Robinson ICAF. Growth responses to patterned GH delivery. *Endocrinology* 1995; 3: 717-23.
6. Finkelstein J, Roffwarg H, Boyar R, Kream J, Hellman L. Age-related changes in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 33: 165-76.
7. Tannenbaum GS, Martin JB. Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing

growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 1976 ; 98 : 229-33.

8. Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Nature* 1982 ; 300 : 276-8.

9. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973 ; 179 : 77-9.

10. Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationships of growth hormone releasing factor and somatostatin in the generation of the ultradian rhythm of growth hormone secretion. *Endocrinology* 1984 ; 115 : 1952-7.

11. Clark RG, Robinson ICAF. Paradoxical growth promoting effects induced by patterned infusions of somatostatin in female rats. *Endocrinology* 1988 ; 122 : 2675-82.

12. Fodor M, Czaba Z, Kordon C, Epelbaum J. Growth hormone releasing hormone, somatostatin, galanin and β -endorphin afferents to the hypothalamic periventricular nucleus. *J Chem Neuroanat* 1994 ; 8 : 61-73.

13. Bertherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J. Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 132 : 12-24.

14. Pellegrini E, Bluet-Pajot MT, Mounier F, Bennett P, Kordon C, Epelbaum J. Intracerebral administration of an antisense to growth hormone receptor mRNA increase GH pulsatility and decreases hypothalamic somatostatin expression in the rat. *J Neuroscience* 1996 ; 16 : 8140-48.

15. Linfoot JA, Garcia JF, Wei W et al. Human growth hormone levels in the cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1970 ; 31 : 230-2.

16. Johansson JO, Larson G, Andersson M et al. Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant hGH increase the concentration of GH in the cerebrospinal fluid and affects neurotransmitters. *Neuroendocrinology* 1995 ; 61 : 57-66.

17. Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Res Rev* 1992 ; 17 : 109-38.

18. Malik KA, Young SW. Localization of binding sites in the central nervous system for leptin (OB protein) in normal, obese (*ob/ob*) and diabetic (*db/db*) C57BL/6J mice. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 1497-500.

19. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the *in vitro* and *in vivo* activity of

a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984 ; 114 : 1537-45.

20. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996 ; 273 : 974-7.

Jacques Epelbaum
Élisabeth Pellegrini
Claude Kordon
Marie-Thérèse Bluet-Pajot

Inserm U. 159, Dynamique des systèmes neuroendocriniens, Centre Paul-Broca, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

J. Epelbaum.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le gain de fonction de la superoxyde dismutase mutée dans des scléroses latérales amyotrophiques héréditaires.** Certaines mutations du gène *SOD1* entraînent des formes familiales de sclérose latérale amyotrophique (*m/s n°6, vol. 11, p. 919; n°3, vol. 12, p. 478*). Le mécanisme d'action de ces mutations n'est pas une perte de fonction de la superoxyde dismutase, mais un gain de fonction: en effet, des souris transgéniques hyperexprimant l'enzyme normale ne présentent aucun trouble alors que celles synthétisant en grande quantité l'enzyme mutée développent une maladie ressemblant à la sclérose latérale amyotrophique. Le gain de fonction, cependant, n'est pas encore connu. Kunst et al. (Denver, CO, et Bethesda, MD, USA) suggèrent dans un récent article de *Nature Genetics* que les enzymes mutées pourraient contracter de nouvelles interactions avec des protéines cellulaires. Par la technique des doubles hybrides dans la levure, ces auteurs ont montré que deux

mutants (Gly⁸⁵ → Arg et Gly⁹³ → Ala) se liaient à deux protéines qui n'ont normalement aucun contact avec la SOD normale: la lysyl-ARNt synthétase et la protéine δ associée aux translocons. La première enzyme intervient évidemment dans la synthèse protéique alors que la seconde joue un rôle dans le transfert vers le réticulum endoplasmique des protéines nouvellement synthétisées [1]. Ces deux protéines sont d'expression ubiquitaire, et sont donc notamment présentes dans les motoneurons spinaux. Leur délocalisation ou leur inhibition par fixation anormale à la SOD mutée pourrait-elle être responsable de la dégénérescence motoneuronale observée? Ce n'est, à ce jour, qu'une hypothèse et il est sûrement prudent d'attendre confirmation ou proposition d'autres pistes quant à la nature du gain de fonction des SOD mutées associées à la sclérose latérale amyotrophique.

[1. Kunst CB, et al. *Nature Genet* 1997 ; 15 : 91-4.]

Société française de biologie du développement (SFBd)

Membre de l'European Developmental Biology Organization (EDBO)

Colloque annuel 1997 :
Développement et évolution

Fourdan (France) 29-31 mai 1997

Thèmes évoqués : Évolution des systèmes géniques et morphogénèse. Développement et voies de signalisation. Origine des lignages cellulaires. Morphogénèse des végétaux. Développement et stratégies adaptatives. Développement en apesanteur.

Conférenciers invités : André Adoutte ; Michael Akam ; Jo van den Biggelaar ; Jean-Claude Boucault ; Herman Denis ; Denis Duboule ; Claudie Lamour-Isnard ; Manuel Mark ; Nipam Patel ; Armand de Ricqlès ; Pat Simpson et la spatonaute Claudie André-Deshays (Centre National d'Études Spatiales).

Comité scientifique : André Adoutte ; Pierre Chambon ; Jean Deutsch ; Denis Duboule ; Anne-Marie Duprat ; François Jacob ; Axel Kahn ; Nicole Le Douarin ; Jean-Antoine Lepasant ; Armand de Ricqlès ; Maurice Wegnez.

Comité d'organisation : Yannick Andéol ; Christophe Chanoine ; Jean Foucrier ; Jacqueline Géraudie ; Jean-Pierre Müller ; May Penrad-Mobayed ; Benoît Robert, Maurice Wegnez.

Date limite d'inscription et d'envoi des résumés :
15 mars 1997

Contacts : Pr Maurice Wegnez, Colloque SFBd 97, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire, Université Paris XI, Bât. 445, 91405 Orsay. Tél. : 01 69 15 72 87 ; Fax : 01 69 15 68 02 ; e-mail : wegnez@popu.u-psud.fr.