

Applications thérapeutiques envisageables

L'identification de la dynamine 2 comme excellente cible thérapeutique dans la myopathie myotubulaire ouvre plusieurs perspectives. Il est techniquement envisageable de diminuer le niveau ou l'activité de la dynamine 2 chez l'homme. Les résultats suggèrent aussi une fenêtre d'action assez large et une intervention possible après l'apparition de la maladie. De plus, il sera important de tester si cette approche améliore les autres formes de myopathies centronucléaires dues à des mutations de BIN1 ou titine par exemple.

Enfin, il s'agit d'une des premières propositions de « thérapie croisée », où la diminution d'une protéine impliquée dans les myopathies centronucléaires (dynamine 2) guérit le phénotype dû à la perte d'une autre protéine impliquée dans les myopathies centronucléaires (myotubulaire). ♦

Decreasing dynamin 2 to rescue myotubular myopathy

REMERCIEMENTS

Belinda Cowling a été soutenue par la Fondation pour la recherche médicale et Jocelyn Laporte par l'Inserm et un contrat hospitalier de recherche translationnelle avec l'AP-HP.

LIENS D'INTÉRÊT


Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Jungbluth H, Wallgren-Petersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 26.
2. Laporte J, Mandel JL. Le clonage du gène de la myopathie myotubulaire définit une nouvelle famille de tyrosine phosphatases. *Med Sci (Paris)* 1996; 12: 856-7.
3. Bitoun M, Romero NB, Guicheney P. Des mutations de la dynamine 2 à l'origine de la forme dominante de la myopathie centronucléaire. *Med Sci (Paris)* 2006; 22: 101-2.
4. Praefcke GJ, McMahon HT. The dynamin superfamily: universal membrane tubulation and fission molecules? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 133-47.
5. Toussaint A, Nicot AS, Mandel JL, Laporte J. Mutations de l'amphiphysine 2 (BIN1) dans les myopathies centronucléaires récessives. *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 1080-2.

6. Cowling BS, Chevremont T, Prokic I, et al. Reducing dynamin 2 expression rescues X-linked centronuclear myopathy. *J Clin Invest* 2014; 124: 1350-63.
7. Durieux AC, Vignaud A, Prudhon B, et al. A centronuclear myopathy-dynamin 2 mutation impairs skeletal muscle structure and function in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4820-36.
8. Cowling BS, Toussaint A, Amonsii L, et al. Increased expression of wild-type or a centronuclear myopathy mutant of dynamin 2 in skeletal muscle of adult mice leads to structural defects and muscle weakness. *Am J Pathol* 2011; 178: 2224-35.
9. Liu N, Bezprozvannaya S, Shelton JM, et al. Mice lacking microRNA 133a develop dynamin 2-dependent centronuclear myopathy. *J Clin Invest* 2011; 121: 3258-68.
10. Cowling BS, Toussaint A, Muller J, Laporte J. Defective membrane remodeling in neuromuscular diseases: insights from animal models. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002595.
11. Toussaint A, Cowling BS, Hnia K. Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 253-66.

NOUVELLE



Les tanocytes hypothalamiques
Porte d'entrée de la leptine dans le cerveau
Églantine Balland, Vincent Prévot

Inserm, équipe développement et plasticité du cerveau postnatal, Centre de recherche Jean-Pierre Aubert, Inserm U837, bâtiment Biserte, 1, place de Verdun 59045 Lille Cedex, France ; Université de Lille, faculté de médecine, Lille, France. vincent.prevot@inserm.fr

Balance énergétique et poids corporel

Le poids corporel d'un individu est défini par sa balance énergétique, c'est-à-dire par l'équilibre entre la prise alimentaire et les dépenses énergétiques de l'organisme (activité physique et métabolique). Si la prise alimentaire est plus importante que la dépense énergétique, le bilan sera en faveur d'un stockage d'énergie sous forme de graisses. Dans le cas inverse, les réserves graisseuses seront utilisées pour produire de l'énergie, provoquant une perte de poids. Comme toute fonction indispensable à la survie, la balance énergétique est finement régulée, notamment par divers

facteurs hormonaux sécrétés par les tissus périphériques, qui informent le système nerveux central (SNC) de l'état des réserves énergétiques afin d'adapter le comportement alimentaire et la dépense énergétique.

La leptine, hormone clé du métabolisme

Parmi les facteurs régulant la balance énergétique, la leptine produite par les adipocytes a été identifiée comme un régulateur majeur du poids corporel [1]. En effet, un défaut de production de leptine provoque l'obésité, et l'administration de cette adipokine permet le

retour à un poids corporel normal aussi bien chez l'homme que chez la souris mutante *ob/ob* [2,3]. De même, une souris ne possédant pas le récepteur de la leptine *LepRb* (souris mutante *db/db*) développe une obésité [4]. La leptine exerce donc un effet inhibiteur sur la prise alimentaire proportionnel au degré d'adiposité de l'organisme. Ainsi, si la masse graisseuse augmente, la quantité de leptine produite augmente, ce qui déclenche une diminution de la consommation de nourriture. Cet effet sur la prise alimentaire est relayé par le système nerveux central où la leptine active les circuits neuronaux anorexigènes et



inhibe les circuits neuronaux orexigènes. L'hypothalamus est une région clé de la régulation de la prise alimentaire, en particulier le noyau arqué hypothalamique (ARH). Le rôle essentiel joué par la leptine au niveau de ce noyau est bien illustré par les modèles mutants : en effet, l'absence du récepteur LepRb provoque l'obésité. Cependant, le retour à un poids normal est rendu possible par l'administration de vecteurs viraux permettant d'exprimer à nouveau LepRb spécifiquement au niveau du noyau arqué hypothalamique [5].

Obésité et résistance à la leptine

L'obésité est définie comme l'accumulation excessive de masse adipeuse résultant d'un déséquilibre chronique de la balance énergétique [6]. L'obésité due à un défaut de leptine peut être traitée par l'administration de cette hormone [2], mais les formes d'obésité congénitale sont très rares chez l'homme.

Bien que des prédispositions génétiques à l'obésité existent, il est admis que l'hyperphagie est la cause majeure de « l'épidémie » d'obésité observée aujourd'hui dans les pays industrialisés¹. L'excès de masse grasseuse chez les personnes obèses est systématiquement associé à des taux sanguins de leptine élevés. Cependant, pour des raisons qui ne sont pas encore totalement expliquées, cette leptinémie élevée ne s'accompagne ni d'une faible prise alimentaire ni d'une forte dépense énergétique [7]. De manière similaire dans les modèles animaux, l'hyperleptinémie induite par un régime riche en graisses (*high fat diet* ou HFD) aggrave la prise de poids et les anomalies métaboliques [8]. De plus, l'injection de leptine exogène, même à dose élevée, n'entraîne pas de diminution de la prise alimentaire ni du poids corporel en cas d'obésité chez les animaux et l'humain, sauf dans les rares cas de déficience en

leptine. Ces observations ont fait naître le concept de résistance hormonale à la leptine, qui correspond à l'incapacité des individus obèses (hommes ou animaux) à répondre de manière adaptée à l'augmentation de la leptine endogène ou exogène [9]. Deux mécanismes moléculaires responsables de la résistance à la leptine ont été identifiés : (1) une altération du transport de la leptine du sang vers le cerveau et notamment l'hypothalamus, site d'action critique pour la régulation de la balance énergétique par la leptine [10, 11] ; (2) une altération de l'activation du récepteur LepRb par la leptine au niveau du noyau arqué hypothalamique, qui expliquerait la diminution de l'effet anorexigène de la leptine chez les souris rendues obèses par le régime riche en graisses [12]. Plusieurs altérations des voies de signalisation en aval de l'activation de LepRb ont été identifiées [9].

Néanmoins, une question très importante reste à élucider, notamment pour proposer de nouvelles voies thérapeutiques chez les patients obèses : comment la leptine entre-t-elle dans le cerveau ?

Tanycytes et transport de la leptine dans le cerveau

Le cerveau est protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui forme un obstacle au passage des molécules du sang vers le cerveau. Cette barrière est constituée d'un assemblage de protéines spécialisées (jonctions serrées) qui rendent imperméable l'espace entre les cellules (endothéliales) formant les vaisseaux sanguins. Ainsi, les molécules ayant accès au cerveau sont sélectivement transportées *via* des récepteurs spécifiques.

Le noyau arqué hypothalamique se situe à proximité de l'éminence médiane hypothalamique, une zone du cerveau où la fonction de barrière hémato-encéphalique est assurée par des cellules gliales spécialisées appelées tanycytes, dont les corps cellulaires bordent le plancher du troisième ventricule et les prolongements contactent les capil-

laires fenêtrés du sang porte hypothalamo-hypophysaire² à la surface piale du cerveau (Figure 1) [13].

Dans une étude publiée dans *Cell Metabolism* [14], nous avons testé l'hypothèse que ces tanycytes pouvaient être le support cellulaire du transport de la leptine du sang vers l'hypothalamus.

Nos études réalisées chez la souris ont démontré que lorsque la leptine est injectée en périphérie (dans la cavité intra-péritonéale), elle peut être détectée de manière séquentielle d'abord dans l'éminence médiane, puis ensuite dans le noyau arqué hypothalamique. L'activation du récepteur LepRb mis en évidence par le marqueur d'activation intracellulaire phospho-STAT3 suit la même séquence temporelle. Ce résultat suggère que l'éminence médiane représente une porte d'entrée pour la leptine vers le cerveau. L'utilisation de leptine fluorescente nous a permis de montrer que l'hormone transite de manière polarisée dans les tanycytes au sein de l'éminence médiane (*in vivo* chez la souris et dans des tanycytes en culture). La leptine quitte la circulation sanguine au niveau des capillaires sanguins situés à la base de l'éminence médiane, elle est ensuite internalisée dans les prolongements tanycytaire, transite jusqu'au pôle apical des tanycytes afin d'être libérée dans le 3^e ventricule (3V), puis diffuse librement dans le noyau arqué hypothalamique (Figure 1). L'administration d'un anticorps neutralisant la leptine dans le 3^e ventricule empêche en partie la leptine injectée en périphérie d'atteindre sa cible, confirmant le trajet emprunté par la leptine pour atteindre le cerveau. Au contraire, les mêmes études faites chez des souris obèses (régime riche en graisses et mutation *db/db*) montrent que la leptine injectée reste « piégée » dans les tanycytes de l'éminence médiane.

² Il s'agit d'un système analogue au système porte hépatique : les capillaires fenêtrés du sang porte hypothalamo-hypophysaire permettent d'établir une connexion entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure et de véhiculer les neurohormones sécrétées par l'hypothalamus vers les cellules cibles endocrines de l'hypophyse.

¹ *Overweight and obesity* [Internet] Atlanta (Georgia) : centers for disease control and prevention ; <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity>.

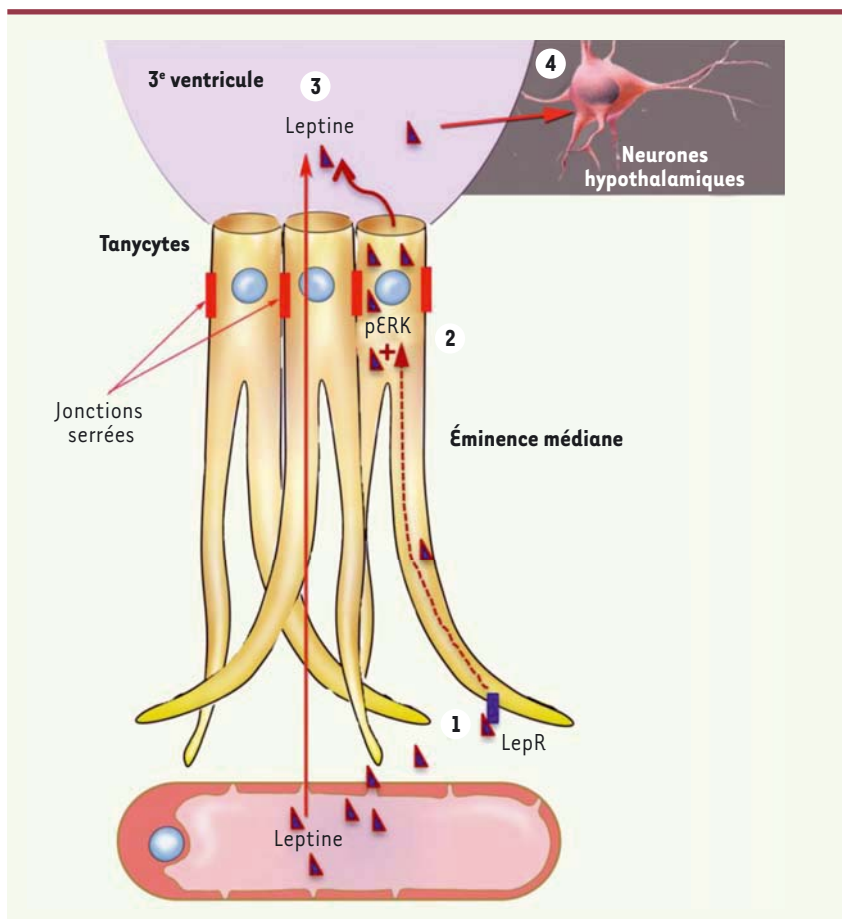


Figure 1. Transport de la leptine vers le cerveau. Les tanyocytes capturent la leptine circulante à partir des vaisseaux sanguins du système porte hypothalamo-hypophysaire dont l'endothélium a la particularité d'être fenêtré (étape 1). Lors de son parcours dans le tanyocyte, la leptine, capturée par une voie nécessitant la présence de récepteurs fonctionnels (LepR), active une voie de signalisation dépendant de ERK (étape 2) qui enclenche sa libération dans le liquide céphalorachidien (étape 3). La leptine active alors les zones cérébrales qui véhiculent son action anorexigène (étape 4).

La voie de signalisation ERK : un acteur indispensable

Nos expériences dans des cultures de tanyocytes ont permis d'identifier les mécanismes cellulaires de la capture de leptine au niveau des prolongements basaux (cette étape du transport ne nécessite pas l'activation de LepRb et n'est pas altérée par l'obésité) et de sa libération au niveau du pôle apical du tanyocyte (cette étape du transport nécessite l'activation de LepRb et est altérée chez les souris obèses). En testant divers composés antagonistes des principales voies de signalisation activées par LepRb, nous avons identifié la

voie de signalisation ERK comme étant indispensable à la libération de la leptine par les tanyocytes (Figure 1). Ce résultat majeur obtenu *in vitro* nous a permis de restaurer cette étape du transport de la leptine chez les souris obèses au moyen d'un composé – l'*epidermal growth factor* ou EGF – capable d'activer la voie de signalisation ERK dans les tanyocytes indépendamment de la leptine. Ainsi, lors du retour à un régime standard, les souris obèses recevant de l'EGF quotidiennement retrouvent leur sensibilité à la leptine 2,5 fois plus rapidement, et leur perte de poids est donc considérablement accélérée.

Conclusion et perspectives

La découverte que l'activation de ERK par l'EGF offre un moyen de restaurer le transport de la leptine a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Une collaboration avec l'industrie pharmaceutique pourrait permettre de mettre au point des traitements contre l'obésité faisant intervenir des molécules capables d'activer la voie de signalisation ERK spécifiquement dans les tanyocytes. ♦

Tanyocytes gate leptin transport into the hypothalamus

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'Institut Cochin (Inserm U1016, Université Paris Descartes), l'Université de Rouen (Inserm U982) et Cisbio Bioassays. Ils ont été financés par l'ANR-05-JCJC, ANR-09-BLAN-0267 et la Fondation pour la recherche médicale (équipe FRM 2005 et DEQ20130326524).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995 ; 269 : 546-9.
2. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 879-84.
3. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995 ; 269 : 540-3.
4. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996 ; 84 : 491-5.
5. Coppari R, Ichinose M, Lee CE, et al. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metab* 2005 ; 1 : 63-72.
6. Stunkard AJ. Current views on obesity. *Am J Med* 1996 ; 100 : 230-6.
7. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, 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.
8. Ogus S, Ke Y, Qiu J, Wang B, Chehab FF. Hyperleptinemia precipitates diet-induced obesity in transgenic mice overexpressing leptin. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 2865-9.
9. Myers MG Jr., Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010 ; 21 : 643-51.



RÉFÉRENCES

- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996 ; 348 : 159-61.
- Van Heek M, Compton DS, France CF, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 385-90.
- El-Hashimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1827-32.
- Langlet F, Levin BE, Luquet S, et al. Tanycytic VEGF-A boosts blood-hypothalamus barrier plasticity and access of metabolic signals to the arcuate nucleus in response to fasting. *Cell Metab* 2013 ; 17 : 607-17.
- Balland E, Dam J, Langlet F, et al. Hypothalamic tanycytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain. *Cell Metab* 2014 ; 19 : 293-301.
- Vatier C, Capeau J, Vigouroux C. La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 803-7.

NOUVELLE

Plasticité de la barrière hémato-hypothalamique Rôle dans l'homéostasie énergétique

Bénédicte Dehouck^{1,2}, Vincent Prévot¹, Fanny Langlet¹

¹ Inserm U837, JPARC - développement et plasticité du cerveau postnatal, 59045 Lille cedex, France ; Université de Lille Nord de France, faculté de médecine, 59044 Lille Cedex, France ;

² Université d'Artois, 62800 Liévin, France
benedicte.dehouck@inserm.fr

> L'homéostasie énergétique est en partie régulée au niveau des noyaux hypothalamiques. Parmi ces noyaux, le noyau arqué joue un rôle clé en intégrant les informations périphériques l'informant de l'état énergétique de l'individu [1]. Ce noyau communique avec les autres noyaux hypothalamiques pour réguler la prise alimentaire et la dépense énergétique en fonction des besoins de l'organisme [2,

17] (Figure 1) (→). Dans ce contexte, l'accès des molécules périphériques au noyau arqué est une étape importante dans la régulation de la balance énergétique. Nous nous sommes intéressés aux capillaires cérébraux qui irriguent le noyau arqué, et dont l'environnement et la provenance diffèrent des capillaires des autres structures cérébrales ; ces caractéristiques

(→) Voir la Nouvelle de E. Balland et V. Prévot, page 624 de ce numéro

permettent une régulation spécifique et dynamique de l'accès des molécules circulantes au noyau arqué dans le cadre de la régulation de la balance énergétique.

Interface sang/noyau arqué hypothalamique

Les capillaires cérébraux irriguant le noyau arqué sont différents des vaisseaux de la barrière hémato-encéphalique dans le reste du système nerveux

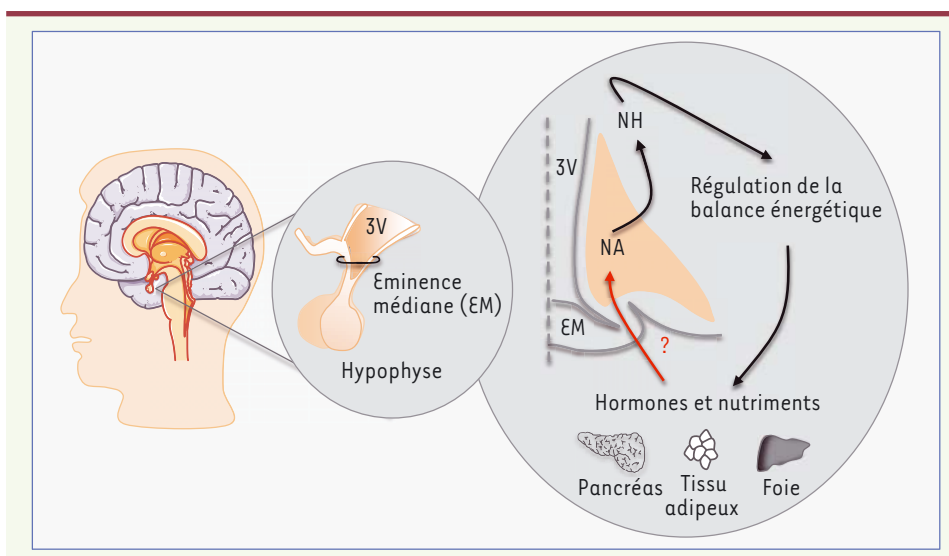


Figure 1. Localisation et rôle du noyau arqué hypothalamique.

Le noyau arqué et l'éminence médiane sont situés à la base du troisième ventricule dans la région tubérale de l'hypothalamus. Le noyau arqué joue un rôle important en intégrant les informations hormonales et humorales provenant des tissus adipeux et du tractus digestif. Ces messages l'informent de l'état énergétique de l'individu. Le noyau arqué communique avec les autres noyaux hypothalamiques pour réguler la prise alimentaire et la dépense énergétique en fonction

des besoins de l'organisme. Dans ce contexte, l'accès des molécules périphériques au noyau arqué est une étape importante dans la régulation de la balance énergétique. Nos études s'intéressent aux capillaires cérébraux qui irriguent le noyau arqué, et dont l'environnement et la provenance diffèrent des capillaires des autres structures cérébrales de part la proximité de ce noyau avec l'éminence médiane (figure 2). 3V : troisième ventricule ; EM : éminence médiane ; NA : noyau arqué ; NH : noyaux hypothalamiques.