



HAL
open science

Régulation du métabolisme lipidique par les hormones thyroïdiennes

Catherine Hottin, Bastien Simoneau, Hervé Le Stunff

► **To cite this version:**

Catherine Hottin, Bastien Simoneau, Hervé Le Stunff. Régulation du métabolisme lipidique par les hormones thyroïdiennes. Médecine/Sciences, 2019, 35 (3), pp.271-274. 10.1051/medsci/2019045 . hal-02970063

HAL Id: hal-02970063

<https://hal.science/hal-02970063v1>

Submitted on 17 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

► Pour la troisième année, dans le cadre du module d'enseignement « Physiopathologie de la signalisation » proposé par l'université Paris-sud, les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay se sont confrontés à l'écriture scientifique. Ils ont sélectionné 8 articles scientifiques récents dans le domaine de la signalisation cellulaire présentant des résultats originaux, *via* des approches expérimentales variées, sur des thèmes allant des relations hôte-pathogène aux innovations thérapeutiques, en passant par la signalisation hépatique et le métabolisme. Après un travail préparatoire réalisé avec l'équipe pédagogique, les étudiants, organisés en binômes, ont ensuite rédigé, guidés par des chercheurs, une Nouvelle soulignant les résultats majeurs et l'originalité de l'article étudié. Ils ont beaucoup apprécié cette initiation à l'écriture d'articles scientifiques et, comme vous pourrez le lire, se sont investis dans ce travail avec enthousiasme ! Deux de ces Nouvelles sont publiées dans ce numéro, les autres l'ont été dans les numéros précédents. ◀

Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (20)

**L'actualité scientifique
vue par les étudiants
du Master Biologie Santé,
module physiopathologie
de la signalisation,
Université Paris-Saclay**



Équipe pédagogique

Karim Benihoud (professeur, université Paris-Sud)
Sophie Dupré (maître de conférences, université Paris-Sud)
Olivier Guittet (maître de conférences, université Paris-Sud)
Hervé Le Stunff (professeur, université Paris-Sud)
karim.benihoud@u-psud.fr

Série coordonnée par Laure Coulombel.

NOUVELLE

Régulation du métabolisme lipidique par les hormones thyroïdiennes

Rôle de l'hypothalamus

Catherine Hottin¹, Bastien Simoneau¹, Hervé Le Stunff²

¹M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France ;

²Équipe neuroendocrinologie moléculaire de la prise alimentaire, Université Paris-Sud, CNRS UMR 9197, Institut des neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI) - CNRS UMR 9197, Orsay, France.

► L'obésité est un problème de santé majeur : selon l'Organisation mondiale de la santé, en 2016, il y avait plus d'1,9 milliard d'adultes en surpoids dans le monde, dont 650 millions considérés comme obèses [1]. L'obésité est due à une dérégulation de l'homéostasie énergétique qui favorise le développement du diabète de type 2. Les hormones thyroïdiennes

jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique : ainsi, un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes conduit à l'hyperphagie alors que l'hyperthyroïdisme est associé à une perte de poids [2]. Ces observations ont permis le développement de molécules mimétiques des hormones thyroïdiennes afin de lutter contre l'obésité. Bien que les

effets de ces hormones aient été attribués à leur action sur les tissus périphériques, cette action peut être aussi indirecte et impliquer le système nerveux autonome (SNA) [3]. En effet, il a été montré que l'action hypothalamique des hormones thyroïdiennes était associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques [4]. Pour clarifier



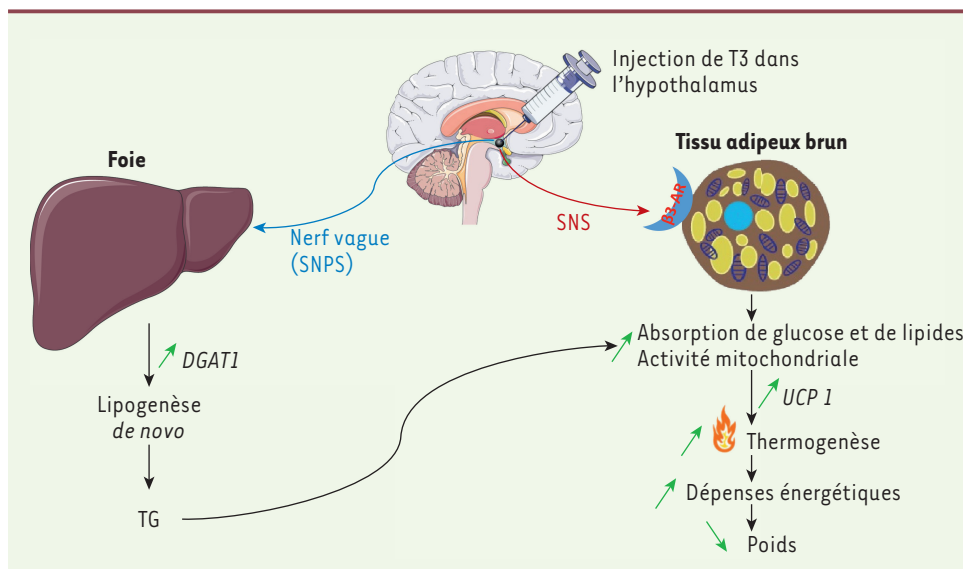


Figure 1. Régulation du métabolisme lipidique périphérique par l'action des hormones thyroïdiennes au niveau de l'hypothalamus. L'injection d'hormones thyroïdiennes (T3) au niveau de l'hypothalamus stimule la lipogénèse hépatique et la thermogénèse du tissu adipeux brun. La stimulation de la synthèse des lipides hépatiques se fait par l'intermédiaire du nerf vague du système nerveux parasympathique. Cela provoque une augmentation de l'expression d'ARNm codant DGAT1, qui catalyse la transformation du DAG en triglycérides. Au contraire, la T3 agit sur le

tissu adipeux brun *via* le système nerveux sympathique ce qui conduit à une absorption accrue de glucose et de lipides et à une augmentation de l'activité mitochondriale. Ceci est associé à l'augmentation de l'expression d'ARNm codant pour UCP1 qui stimule la thermogénèse qui est alimentée par les triglycérides provenant du foie. Au final, cette thermogénèse permet une augmentation de la dépense énergétique qui entraînera une perte de poids. AMPK : AMP-activated protein kinase ; DAG : diacylglycérol ; DGAT1 : diacylglycérol O-acyl-transférase 1 ; SNPS : système nerveux parasympathique ; SNS : système nerveux sympathique ; T3 : triiodothyronine ; TG : triglycérides ; UCP1 : uncoupling protein 1.

ce rôle, une récente étude du groupe de Miguel Lopez publiée dans *Cell Metabolism* [5] a déterminé si l'action centrale des hormones thyroïdiennes s'exerçait au niveau de l'hypothalamus - contribuant ainsi à l'homéostasie énergétique -, et se traduisait aussi sur les tissus périphériques *via* une voie de communication entre le système nerveux central (SNC) et les tissus périphériques.

L'action centrale des hormones thyroïdiennes affecte la régulation du métabolisme lipidique périphérique par l'intermédiaire du système nerveux autonome

Ces chercheurs ont montré que l'injection intra-cérébro-ventriculaire d'hormones thyroïdiennes entraîne une stimulation de la lipogénèse hépatique. Elle le fait entre autres *via* l'augmentation de l'expression de la diacylglycérol-O-acyl-transférase 1 (DGAT1) qui catalyse la transformation du DAG en triglycérides [5]. Ces hormones induisent également une augmentation de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun en agissant

sur l'augmentation de l'expression de la protéine découplante UCP1 (*uncoupling protein*) et sur la taille des mitochondries. Il en résulte une augmentation de la dépense d'énergie et une diminution du quotient respiratoire, ce qui suggère la stimulation du métabolisme des lipides *via* leur oxydation par le tissu adipeux brun. Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes favorisent l'entrée des acides gras dans le foie et le tissu adipeux brun, permettant ainsi l'augmentation de la thermogénèse (Figure 1). Dans le SNC, ces hormones agissent au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus pour réguler la prise de poids [6]. Plus récemment, le noyau ventro-médian de l'hypothalamus (VMH) a également été impliqué dans le contrôle de l'homéostasie glucidique [4]. Il s'avère que c'est par l'intermédiaire de ce noyau que les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme lipidique périphérique. En effet, le traitement de cette zone par les hormones thyroïdiennes reproduit les effets observés lors de leur injection par voie intra-cérébro-ventriculaire.

Quelles sont les voies de communication de cette information entre le noyau ventro-médian de l'hypothalamus et les tissus périphériques ? Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle le système nerveux autonome pourrait être un intermédiaire. De fait, le blocage du système nerveux parasympathique par une vagotomie supprime l'effet de l'injection d'hormones thyroïdiennes dans le noyau ventro-médian sur la lipogénèse hépatique, mais pas son effet thermogénique. Les hormones thyroïdiennes stimulent le tonus sympathique du tissu adipeux brun caractérisé par une activation des récepteurs β_3 -adrénergiques. De façon intéressante, l'inhibition pharmacologique de ces récepteurs abolit l'effet thermogénique des hormones thyroïdiennes.

Les hormones thyroïdiennes agissent au niveau central en inhibant l'AMPK hypothalamique

Historiquement, la voie AMPK (AMP-activated protein kinase) est connue pour réguler le métabolisme lipidique et

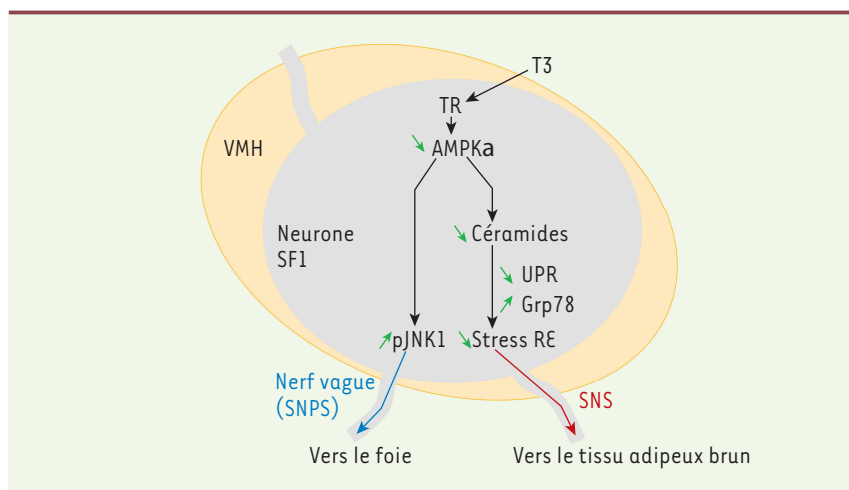


Figure 2. Action centrale des hormones thyroïdiennes sur la régulation du métabolisme lipidique. Les hormones thyroïdiennes (T3) se fixent sur leurs récepteurs (TR) dans les neurones SF1 présents dans le noyau hypothalamique ventro-médian (VMH). Ceci entraîne une inhibition de l'AMPK α spécifiquement dans ces neurones. Cette inhibition entraîne la stimulation de la voie JNK1 qui conduit à la stimulation de la lipogenèse hépatique par l'intermédiaire du nerf vague (SNPS). L'inhibition de l'AMPK α entraîne également une diminution du stress du RE en abaissant les taux de céramides, de protéines UPR et une augmentation de la protéine GRP78. L'inhibition du stress du RE conduit, via l'activation du SNS, à la stimulation de la thermogenèse au niveau du tissu adipeux brun. AMPK : AMP-activated protein kinase ; GRP78 : glucose-regulated protein 78 Kda ; JNK1 : c-Jun N-terminal kinase 1 ; RE : réticulum endoplasmique ; SF1 : steroidogenic factor 1 ; SNPS : système nerveux parasympathique ; SNS : système nerveux sympathique ; T3 : triiodothyronine ; UPR : unfolded protein response ; VMH : noyau hypothalamique ventro-médian.

relayer les effets centraux des hormones thyroïdiennes sur la thermogenèse [3]. L'expression d'un dominant négatif de l'AMPK dans le noyau ventro-médian reproduit les effets des hormones thyroïdiennes, suggérant que l'inhibition de l'AMPK relaye l'action de ces hormones dans l'hypothalamus. Cette déduction est confortée par le groupe de Miguel Lopez qui a montré que la surexpression d'une forme constitutivement active de l'AMPK α dans le noyau ventro-médian inhibe les effets des hormones thyroïdiennes au niveau du foie et du tissu adipeux brun. On sait que, dans le noyau central, les neurones exprimant le facteur stéroïdogénique 1 (SF1¹) jouent un rôle dans la régulation du métabolisme [7]. De façon intéressante, les

auteurs ont montré qu'une délétion spécifique de la voie AMPK dans ces neurones SF1 reproduit les effets centraux des hormones thyroïdiennes. Ces résultats suggèrent que ces hormones contrôlent le métabolisme lipidique via l'inhibition de l'AMPK α 1 dans les neurones SF1.

Les hormones thyroïdiennes activent la thermogenèse dans le tissu adipeux brun en inhibant le stress du réticulum endoplasmique hypothalamique

Comme l'AMPK α a un rôle dans la régulation du métabolisme lipidique, les auteurs ont déterminé l'impact de l'inhibition de l'AMPK par les hormones thyroïdiennes sur les lipides présents dans l'hypothalamus [8]. Si le taux de la plupart des lipides est augmenté en réponse aux hormones thyroïdiennes, en revanche, celui des céramides est diminué. Or, les céramides exercent une lipotoxicité hypothalamique

par leur induction d'un stress du réticulum endoplasmique (RE), avec comme conséquence une prise de poids [9]. De ce fait, la diminution du taux de céramides en réponse aux hormones thyroïdiennes est associée à une baisse du stress du RE, se traduisant par une diminution des protéines UPR (*unfolded protein response*) et une augmentation de GRP78 (glucose-regulated protein 78, une chaperone de la famille des *heat shock protein*) (Figure 2). Par ailleurs, la surexpression de l'AMPK α dans le noyau ventro-médian empêche l'inhibition du stress du RE par les hormones thyroïdiennes. Il apparaît ainsi que celles-ci stimulent la thermogenèse du tissu adipeux brun par leur fonction d'inhibition de la synthèse des céramides et du stress du RE au niveau hypothalamique.

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipogenèse hépatique via l'activation de la voie JNK1 hypothalamique

Au niveau de l'hypothalamus, la voie c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) est connue pour son rôle dans la régulation du métabolisme glucidique et de la prise alimentaire [10]. En réponse à l'injection d'hormones thyroïdiennes dans le noyau ventro-médian, les auteurs observent une augmentation de la forme active et phosphorylée de JNK (pJNK). Des résultats similaires sont obtenus dans l'hypothalamus des souris dont les neurones SF1 n'expriment pas l'AMPK, suggérant un rôle inhibiteur de l'AMPK α sur l'activation de la voie JNK. De façon intéressante, l'inhibition pharmacologique ou génétique de JNK1 empêche la stimulation de la lipogenèse hépatique par les hormones thyroïdiennes. Ainsi, c'est par le contrôle de la voie JNK1 au niveau hypothalamique que ces hormones activent la lipogenèse hépatique (Figure 2).

Conclusions et perspectives

N. Martínez-Sánchez *et al.* ont montré que les hormones thyroïdiennes régulent le métabolisme lipidique par une action au niveau des neurones SF1 du noyau

¹ SF1 n'a pas de rôle en lui-même mais permet de caractériser une population neuronale impliquée dans la régulation du métabolisme énergétique.

ventro-médian dans le SNC [5]. Cette action centrale entraîne une baisse d'AMPK α avec deux conséquences au niveau de l'hypothalamus : l'une sur la voie des céramides et du stress du RE, l'autre sur celle de la protéine JNK1. L'inhibition de l'axe céramide-stress du RE conduit à l'activation de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun, et l'activation de la voie JNK1 stimule la lipogénèse hépatique. Or, la thermogénèse est fortement dépendante de la synthèse lipidique hépatique [11]. Ces résultats suggèrent donc que les hormones thyroïdiennes améliorent les capacités métaboliques de ces tissus, ce qui entraîne une perte de poids sans modification de la prise alimentaire. Il reste néanmoins à identifier les mécanismes moléculaires conduisant à l'inhibition de la signalisation AMPK par les hormones thyroïdiennes et la régulation de l'activité neuronale par l'axe céramides-stress du RE. Il est possible que les hormones thyroïdiennes altèrent les

contacts entre le réticulum et les mitochondries, connus pour moduler l'activité neuronale [12]. L'étude du groupe de Miguel Lopez révèle ainsi le rôle clé du cerveau comme médiateur majeur des effets des hormones thyroïdiennes ; cette intervention au niveau central aux dépens d'une vision périphérique de leur action pourrait avoir des conséquences pour le traitement de l'obésité et des pathologies associées. \diamond

Regulation of lipid metabolism by thyroid hormones: role of hypothalamus

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Obésité et surpoids, chiffres de l'OMS en 2016. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014 ; 94 : 355-82.
3. Lopez, M, Varela, L, Vazquez, MJ, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 2010 ; 16 : 1001-8.
4. Fliers E, Klieverik LP, Kalsbeek A. Novel neural pathways for metabolic effects of thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2010 ; 21 : 230-6.
5. Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Contreras C, et al. Hypothalamic AMPK-ER stress-JNK1 axis mediates the central actions of thyroid hormones on energy balance. *Cell Metab* 2017 ; 26 : 212-29.
6. Varela L, Martínez-Sánchez N, Gallego R, et al. Hypothalamic mTOR pathway mediates thyroid hormone-induced hyperphagia in hyperthyroidism. *J Pathol* 2012 ; 227 : 209-22.
7. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, et al. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 2006 ; 49 : 219-203.
8. Lopez M, Nogueiras R, Tena-Sempere M, Diéguez C. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat Rev Endocrinol* 2016 ; 12 : 421-32.
9. Contreras C, Gonzalez-Garcia I, Martínez-Sánchez N, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance. *Cell Rep* 2014 ; 9 : 366-77.
10. Tsaousidou E, Paeger L, Belgardt BF, et al. Distinct roles for JNK and IKK activation in agouti-related peptide neurons in the development of obesity and insulin resistance. *Cell Rep* 2014 ; 9 : 1495-506.
11. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011 ; 17 : 200-5.
12. Dietrich MO, Liu ZW, Horvath TL. Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate Agrp neuronal activity and diet-induced obesity. *Cell* 2013 ; 155 : 188-99.

Frontiers in Myogenesis

Marriott San José, Costa Rica, September 23-28, 2019

Society for Muscle Biology
Organizers: Alessandra Sacco, President
Peter Zammit, Secretary
Fabio Rossi, Treasurer

<http://www.musclebiology.org>
info@musclebiology.org