



**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: Rôle de l'hypothalamus. Médecine/Sciences, 2019, 35 (3), pp.271-274. 10.1051/medsci/2019045 . hal-02970063

**HAL Id: hal-02970063**

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

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](mailto:karim.benihoud@u-psud.fr)

Série coordonnée par Laure Coulombel.

## NOUVELLE

### Régulation du métabolisme lipidique par les hormones thyroïdiennes

#### Rôle de l'hypothalamus

Catherine Hottin<sup>1</sup>, Bastien Simoneau<sup>1</sup>, Hervé Le Stunff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France ;

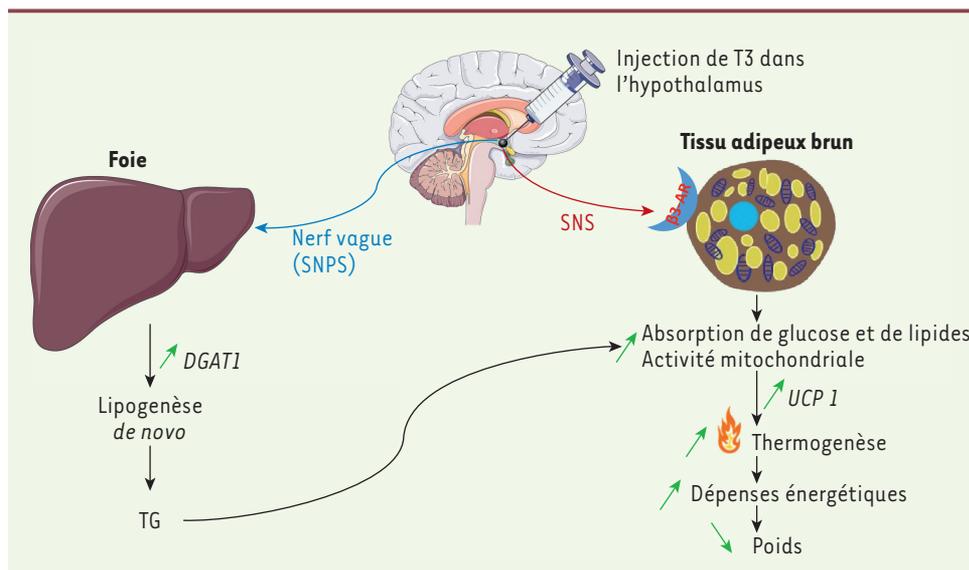
<sup>2</sup>Équipe neuroendocrinologie moléculaire de la prise alimentaire, Université Paris-Sud, CNRS UMR 9197, Institut des neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI) - CNRS UMR 9197, Orsay, France.

► 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

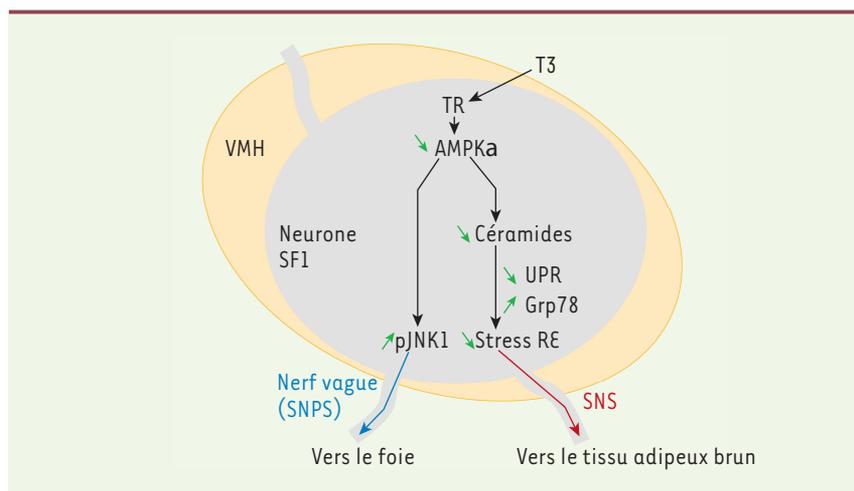
Ces chercheurs ont montré que l'injection intra-cérébro-ventriculaire d'hormones thyroïdiennes entraîne une stimulation de la lipogénèse hépatique. Elle le fait entre autres *via* l'augmentation de l'expression de la diacylglycérol-O-acyl-transférase 1 (DGAT1) qui catalyse la transformation du DAG en 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, 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  $\beta_3$ -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 $\alpha$  spécifiquement dans ces neurones. Cette inhibition entraîne la stimulation de la voie JNK1 qui conduit à la stimulation de la lipogénèse hépatique par l'intermédiaire du nerf vague (SNPS). L'inhibition de l'AMPK $\alpha$  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 thermogénèse 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 thermogénèse [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 $\alpha$  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 (SF1<sup>1</sup>) 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 $\alpha$  1 dans les neurones SF1.

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

Comme l'AMPK $\alpha$  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 $\alpha$  dans le noyau ventromédian empêche l'inhibition du stress du RE par les hormones thyroïdiennes. Il apparaît ainsi que celles-ci stimulent la thermogénèse 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 lipogénèse 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 $\alpha$  sur l'activation de la voie JNK. De façon intéressante, l'inhibition pharmacologique ou génétique de JNK1 empêche la stimulation de la lipogénèse hépatique par les hormones thyroïdiennes. Ainsi, c'est par le contrôle de la voie JNK1 au niveau hypothalamique que ces hormones activent la lipogénèse 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

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

