



muté et fortement tronqué à la place du récepteur normal. Dans des conditions physiologiques normales, ce récepteur permet de maintenir une érythropoïèse efficace et les souris sont viables [11]. Néanmoins, ce récepteur présente de sérieux défauts de signalisation intracellulaire et, en particulier, l'activation de STAT5 est extrêmement faible. Il serait intéressant d'étudier le système nerveux de ces souris au cours de leur vie fœtale et adulte. ♦

Erythropoïétin : a growth factor for brain-derived cells

6. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin regulates the *in vitro* and *in vivo* production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 9733-43.
7. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature* 2001 ; 412 : 641-7.
8. Masuda S, Nagao M, Takahata K, et al.

Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. Comparison with receptor properties of erythroid cells. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 11208-16.

9. Masuda S, Okano M, Yamagishi K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 19488-93.
10. Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, et al.

Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 2258-63.

11. Zang H, Sato K, Nakajima H, McKay C, Ney PA, Ihle JN. The distal region and receptor tyrosines of the Epo receptor are non-essential for *in vivo* erythropoiesis. *EMBO J* 2001 ; 20 : 3156-66.

NOUVELLE

Les inhibiteurs de la protéase virale du VIH affectent le facteur de transcription SREBP-1

Martine Caron, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux, Véronique Jan, Mustapha Maachi, Martine Auclair, Jacqueline Capeau

► Les traitements anti-rétroviraux se compliquent fréquemment d'effets secondaires de type lipodystrophie, ou altération de la répartition du tissu adipeux, et/ou troubles métaboliques [1]. Le tissu adipeux est la cible de ces traitements qui modifient sa répartition et est en partie responsable des altérations métaboliques présentes, insulino-résistance, dyslipidémie et plus rarement troubles de la tolérance au glucose, voire diabète.

Les lipodystrophies ont une origine multifactorielle et impliquent des facteurs liés à l'infection, au patient (âge, sexe, facteurs nutritionnels, sédentarité) et au traitement. Les deux classes de molécules antirétrovirales les plus utilisées ont été incriminées : analogues nucléo-

sidiés (NRTI) et inhibiteurs de la protéase virale (IP) avec un poids important de la durée de traitement et des molécules individuelles [2].

Pour essayer d'analyser le rôle des différentes molécules, plusieurs équipes ont privilégié l'étude de lignées de cellules adipocytaires capables de se différencier *in vitro*, le plus souvent 3T3-L1 ou 3T3-F442A. Les études à court terme ont montré que les adipocytes différenciés sont sensibles aux IP et en particulier à l'indinavir, qui induit une résistance transitoire en inhibant directement le transporteur de glucose GLUT4, spécifique de l'adipocyte et du muscle [3]. Les études à long terme ont montré, pour la plupart, que les IP empêchent le pro-

cessus de différenciation adipocytaire [4]. Nous avons ainsi mis en évidence, dans les cellules 3T3-F442A, un blocage par les IP, au niveau de la membrane nucléaire, du facteur de transcription SREBP-1 (*sterol regulatory binding protein*) qui participe à la différenciation adipocytaire, ce qui aboutit à un défaut de différenciation, à une résistance à l'insuline

[5], puis à une mort cellulaire par apoptose [6]. Les différents IP testés affectent de façon variable ces fonctions : l'indinavir a plus d'effet que le nelfinavir, alors que l'amprénavir est, dans ces conditions, quasiment dénué d'effets. En outre, dans certains adipocytes traités par IP, l'enveloppe nucléaire présente une altération de la structure du réseau filamentaire tapissant la membrane nucléaire, la « lamina », formée des deux types de lamines présentes dans les cellules différenciées, la lamine A/C et les lamines B [6]. Il est intéressant de noter que des altérations semblables de la « lamina » sont observées dans les

Hôpital Tenon et Hôpital Rothschild, Inserm U.402, Faculté de médecine Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France. capeau@st-antoine.inserm.fr

noyaux de cellules fibroblastiques de patients présentant des mutations hétérozygotes du gène codant pour la lamine A/C, atteints de lipodystrophie associée à des troubles métaboliques [7].

Le rôle des NRTI a été moins étudié. Si les études *in vitro* ne montrent pas d'effets majeurs, on note cependant une diminution du contenu en triglycérides. Ces résultats sont en accord avec les hypothèses physiopathologiques proposées actuellement pour expliquer la lipo-atrophie secondaire à l'administration de NRTI seuls, qui, en général, ne s'accompagne pas de troubles métaboliques. Les adipocytes diminueraient leur synthèse de triglycérides pour faire face à une réduction de la synthèse d'ATP due à une toxicité mitochondriale des NRTI (→). Ils perdraient du poids, rendant compte de la lipo-atrophie observée [2].

Une situation particulièrement délétère et pour l'instant peu étudiée *in vitro* est celle qui associe les deux classes d'agents thérapeutiques, ce qui induit très probablement des effets synergiques qui pourraient rendre compte de la complexité des tableaux cliniques.

En ce qui concerne les études *in vivo*, une baisse importante de l'ADN mitochondrial des adipocytes a été observée par plusieurs équipes chez les patients traités par l'association IP et NRTI [8]. La présence d'une apoptose a également été rapportée [9].

Pour mieux comprendre les altérations présentes dans le tissu adipeux des patients traités, nous avons entrepris une étude collaborative entre les services de Maladies infectieuses (Willy Rozenbaum, Pierre-Marie Girard), de Chirurgie plastique (Philippe Levan), d'Anatomie pathologique (Jacqueline Luboinski) de l'Hôpital Rothschild, le service de Biochimie de l'hôpital Rothschild et de l'hôpital Tenon/Inserm U.402 et l'équipe d'Hubert Vidal et Martine Laville de l'Inserm U.449 de Lyon [10]. Les patients infectés par le VIH et recevant traitement antirétroviral

associant IP et NRTI présentaient tous une lipoatrophie marquée du visage, justifiant une intervention de chirurgie plastique consistant à prélever par lipoaspiration douce du tissu adipeux sous-cutané abdominal et à le réinjecter dans les joues. Ce tissu adipeux abdominal était diminué (lipo-atrophie) mais n'était pas absent. Un échantillon était gardé, avec l'accord des patients, pour des études moléculaires, protéiques et morphologiques. Un groupe de 26 patients (21 hommes, 5 femmes) dont la durée moyenne d'infection connue était de 11 ans a été comparé à un groupe de 18 témoins (10 hommes, 8 femmes), non infectés par le VIH, appariés pour l'âge et l'index de masse corporelle.

L'étude morphologique du tissu adipeux des patients révélait de petits adipocytes groupés suggérant un processus de régénération qui était absent chez les témoins. L'analyse par RT-PCR quantitative des ARNm des facteurs de transcription adipocytaires a montré une diminution globale qui atteignait 54 % pour C/EBPβ, 76 % et 80 % pour PPARγ et C/EBPα, 94 % pour SREBP-1c. Les taux de transcrits sont corrélés, la plus forte corrélation étant observée entre SREBP-

1 et C/EBPα. L'analyse protéique par *Western blot* confirme la baisse de PPARγ, alors que le taux de SREBP-1 est augmenté de 2,6 fois suggérant que cette étape serait altérée en priorité. Les marqueurs des fonctions adipocytaires et de la réponse à l'insuline sont diminués avec en particulier un effondrement de l'ARNm codant pour la leptine et une forte diminution de celui codant pour le transporteur de glucose GLUT4. De même, au niveau protéique, le récepteur de l'insuline et la protéine de signalisation Akt/PKB sont diminués, indiquant que le tissu adipeux des patients est mal différencié et résistant à l'insuline. De plus, la diminution de SREBP-1 est corrélée à la résistance à l'insuline des patients. Enfin, la transcription du gène codant pour le TNF-α, cytokine qui joue probablement un rôle dans la résistance à l'insuline, est triplée et corrélée négativement à celle de SREBP-1. Ainsi, nous retrouvons *in vivo* une altération majeure du facteur SREBP-1, cible *in vitro* des IP. Ces données suggèrent que, chez les patients, les IP altèrent les fonctions adipocytaires en jouant sur le même facteur aboutissant à un tissu adipeux mal dif-

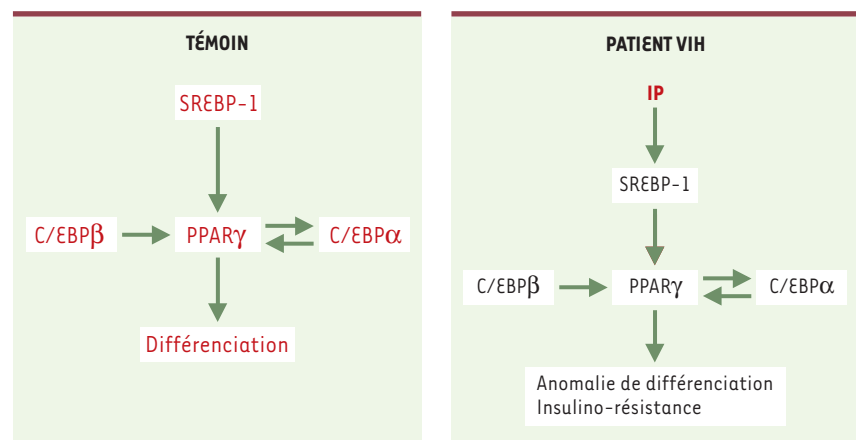


Figure 1. Représentation schématique du réseau de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation adipocytaire et son altération chez les patients lipodystrophiques infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral. Le tissu adipeux sous-cutané des patients est lipoatrophique et présente une différenciation anormale avec diminution de l'expression des facteurs de transcription et en priorité de SREBP-1. Cette altération est corrélée aux altérations des autres marqueurs adipocytaires. Elle est également corrélée à la résistance à l'insuline des patients. Les résultats obtenus suggèrent un effet délétère des inhibiteurs de protéases à ce niveau.



férencié, résistant à l'insuline et qui, probablement, est éliminé par apoptose. Le rôle des NRTI dans ces processus n'est pour l'instant pas compris. Ce tissu adipeux anormal, en particulier lipo-atrophique en périphérie, serait en partie responsable de la résistance à l'insuline [10]. Le tissu adipeux viscéral hypertrophique pourrait être plutôt impliqué dans la dyslipidémie des patients. Les études se poursuivent pour analyser ces différents points. ♦

The transcription factor SREBP-1 target of anti-retroviral therapy in HIV-infected patients

RÉFÉRENCES

1. Saves M, Mercié P, Chène G. Syndromes lipodystrophiques et traitements antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1. *Med Sci* 2001 ; 17 : 886-92
2. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antiviral Ther* 2001 ; 6 : 145-60.
3. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 20251-4.
4. Dowell P, Flexner C, Kwiterich PO, Lane MD. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 41325-32.
5. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1378-88.
6. Caron M, Auclair M, Kornprobst M, Capeau J. Step by step evaluation of the impact of different protease inhibition on adipogenesis : pathophysiological insights and relevance to the clinic. *CROI* 2002 ; E90T.
7. Vigouroux C, Auclair M, Dubosclard E, et al. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J Cell Sci* 2001 ; 114 : 4459-68.
8. Shikuma CM, Hu N, Milne C, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. *AIDS* 2001 ; 15 : 1801-9.
9. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor associated lipodystrophy. *AIDS* 1999 ; 13 : 2261-7.
10. Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipodystrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002 ; 359 : 1026-31.

NOUVELLE

Une nouvelle classe de molécules hypolipémiantes : les ligands de SCAP

Thierry Grand-Perret, Anne Bouillot, Marc Issandou

Laboratoire GlaxoSmithKline,
91951 Les Ulis Cedex, France.

> Une élévation du taux de LDL (*low density lipoproteins*)-cholestérol est un facteur de risque bien établi de maladies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde. L'introduction des statines, une classe de médicaments qui inhibent la synthèse du cholestérol, dans le traitement des dyslipidémies a clairement démontré qu'une diminution du LDL-cholestérol se traduisait par une diminution de l'incidence des accidents cardiovasculaires et de la mortalité qu'ils entraînent [1]. Une relation mathématique a même été observée : les pourcentages de diminution du LDL-cholestérol, de la mortalité et de la morbidité secondaires à des accidents cardiovasculaires évoluent parallè-

lement. Les nouvelles générations de statines, de plus en plus puissantes, sont aussi de plus en plus efficaces, mais il semble qu'on atteigne une certaine limite au-delà de laquelle la toxicité apparaît. Cette toxicité s'oppose à l'escalade des doses de statines lorsque la réduction du LDL-cholestérol n'est pas suffisante. Les statines inhibent l'hydroxyméthylglutaryl-Co-enzyme A réductase, une enzyme-clé de la synthèse du cholestérol. Si le cholestérol dans le plasma est délétère puisqu'il accélère le processus athérogène, il n'en demeure pas moins un constituant vital des cellules, impliqué dans de nombreux processus membranaires. Le récent retrait du marché de la cêrivastatine souligne

tout l'intérêt de la recherche de molécules capables de diminuer le LDL-cholestérol tout en épargnant le cholestérol cellulaire. Le foie, qui synthétise la grande majorité du cholestérol de l'organisme cellulaire et qui est le seul organe à produire des LDL, est essentiel à l'homéostasie du cholestérol. Qui plus est, il capte à nouveau la majorité des LDL circulantes via un récepteur spécifique, le LDL-récepteur [2], et produit les sels biliaires qui sont la principale voie d'élimination du cholestérol. Tous ces processus sont très précisément contrôlés, et les deux prix Nobel (→), Michael Brown et Joseph Goldstein en ont disséqué les bases moléculaires, (→) m/s 1985, n°7, p. 388