

Rôle de la lipoprotéine lipase dans le contrôle nerveux de la balance énergétique

Ce projet s'inscrit dans l'étude du rôle de la «détection centrale des lipides circulants » dans le contrôle nerveux de la balance énergétique. Des données de plus en plus nombreuses montrent qu'il existe des neurones spécialisés dans la détection des acides gras et qui jouent un rôle dans le contrôle de la balance énergétique (comportement alimentaire, dépenses énergétiques, activité locomotrice). Toute dérégulation de ces mécanismes pourrait contribuer à la mise en place de l'obésité. Ces neurones sont localisés dans l'hypothalamus mais d'autres régions comme l'hippocampe (impliquée dans la mémorisation et le repérage dans l'espace) ou le noyau accumbens (impliqué dans la motivation, le plaisir et les comportements addictifs) peuvent aussi être sensible aux lipides et soumis à une dérégulation lors d'un apport excessif de lipides. Les équipes de Christophe Magnan (PU Paris Diderot, UMR CNRS 8251, BFA) et de Serge Luquet (CR CNRS, UMR CNRS 8251 BFA) viennent de mettre en évidence le rôle d'une enzyme, la lipoprotéine lipase (Lpl) dans le contrôle de la balance énergétique via un effet dans l'hippocampe et le noyau accumbens. La Lpl est une enzyme qui hydrolyse les triglycérides, fournissant ainsi localement des acides gras aux cellules. Dans la première étude¹, les auteurs ont mis en évidence qu'une diminution de l'activité de la Lpl dans l'hippocampe (effectuée par une approche virale chez la souris) induit l'apparition d'une obésité en partie due à une diminution des dépenses énergétiques et de l'activité locomotrice. Les souris se mettent dans un mode de « stockage » d'énergie au détriment des dépenses, ce qui aboutit à la prise de poids. Les auteurs ont montré que ce mécanisme était dépendant d'une augmentation locale de la synthèse de céramides dans l'hippocampe et le phénotype « obèse » disparaît lorsque la synthèse de céramides est bloquée par une approche pharmacologique.

Dans la seconde étude², des expériences réalisées sur des souris ont aussi démontré que le cerveau des animaux recherchait un apport en triglycérides et que les rongeurs modifiaient leur comportement normal lorsqu'ils en obtenaient. En injectant directement vers le cerveau de la souris de faibles quantités de lipides, les scientifiques ont observé que la motivation de l'animal à actionner un levier pour obtenir une friandise diminuait ainsi que l'attraction pour une nourriture très palatable-la perfusion-riche en graisse et sucre. Cette perfusion de triglycérides dans le cerveau faisait aussi diminuer l'activité physique de la souris de moitié. Comme dans l'étude précédente, la diminution de la Lpl dans le noyau accumbens (région du cerveau impliquée dans la « récompense ») a changé le comportement des souris. Dans ces conditions, croyant qu'elles étaient privées de ces lipides, les souris ont alors montré une motivation accrue pour obtenir une récompense. Elles choisissaient également de façon nettement supérieure à la moyenne de consommer une nourriture riche.

L'ensemble de ces deux études indiquent pour la première fois que les triglycérides d'origine nutritionnelle peuvent être détectés par des régions du cerveau régulant les dépenses énergétiques et la prise alimentaire via les circuits de récompense et de plaisir. Les triglycérides pourraient ainsi agir comme des drogues dures dans le cerveau contrôlant ainsi la composante motivationnelle et hédonique de la prise alimentaire », peut-on lire sur le site web du CNRS.

Ces travaux ont été soutenu en 2011 par l'ANR, dans le cadre de l'AAP Blanc - SVSE 1 - Physiologie, physiopathologie, santé publique (Blanc SVSE 1) : projet lipobrain et associe également deux équipes INSERM à Bordeaux (Philippe Ciofi) et Lille (Vincent Prévot)

1- Picard A, Rouch C, Kassis N, Moullé VS, Croizier S, Denis RG, Castel J, Coant N, Davis K, Clegg DJ, Benoit SC, Prévot V, Bouret S, Luquet S, Le Stunff H, Cruciani-Guglielmacci C, Magnan C. Hippocampal lipoprotein lipase regulates energy balance in rodents. *Mol Metab.* 2013 Nov 20;3(2):167-76. doi:

10.1016/j.molmet.2013.11.002. eCollection 2014 Apr. PubMed PMID: 24634821; PubMed Central PMCID: PMC3953702.

2- Cansell C, Castel J, Denis RG, Rouch C, Delbes AS, Martinez S, Mestivier D, Finan B, Maldonado-Aviles JG, Rijnsburger M, Tschöp MH, Dileone RJ, Eckel RH, la Fleur SE, Magnan C, Hnasko TS, Luquet S. Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding. *Mol Psychiatry*. 2014 Apr 15. doi: 10.1038/mp.2014.31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24732670.