Conseils Scientifiques de Base

La Signalisation PTH-PTHrP/PTH1R Dans les Adipocytes de la Moelle Osseuse Régule l'adaptation Squelettique Maternelle Pendant l'allaitement

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/731.pdf

Introduction: Les tissus osseux et adipeux de la moelle osseuse (BMAT) présentent des comportements opposés, tout en cohabitant dans le même microenvironnement. Malgré ce phénomène bien documenté, les deux tissus diminuent de volume pendant la lactation, probablement en raison d'une carence en œstrogènes et d'une augmentation du peptide lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP). Cette période entraîne un stress squelettique intense en raison d'une alteration du métabolisme calcique et énergétique. Cette étude a cherché à déterminer si l'élévation du PTHrP contribue à la réduction de BMAT et des os, et a exploré le rôle de la signalisation de l'hormone parathyroïdienne/du récepteur de la protéine liée à l'hormone parathyroïdienne (PPR) dans les adipocytes de la moelle osseuse (BMAd) dans ces adaptations.

Méthodes : Plusieurs modèles murins ont été utilisés pour examiner les changements osseux et BMAT. Des groupes de souris C57BL/6 femelles, vierges, allaitantes depuis 12 jours et sevrées depuis 14 jours ont été analysés par micro-CT et histologie, respectivement, pour déterminer la microarchitecture des os trabéculaires et corticaux et les paramètres BMAT. Chez les souris CD1, une perfusion continue de PTHrP ou d'un véhicule a été administrée via des pompes osmotiques pendant 2 semaines, les os et le BMAT ayant été évalués avant et après le traitement. Des souris CD1 ovariectomisées (OVX) et intactes du même âge ont été utilisées pour étudier les effets de la carence en œstrogènes. Enfin, des souris knock-out conditionnelles (cKO) (Adipoq-CreERT2 ; PTH1R^floxed) et des souris sauvages (WT) de la même portée ont reçu du tamoxifène et ont été analysées pendant la lactation afin d'évaluer le rôle de la signalisation PPR dans les BMAd.

Résultats : Une lactation de 12 jours a entraîné une réduction significative de l'épaisseur trabéculaire et corticale, ainsi qu'une diminution de la taille et du nombre de BMAT, tandis que 14 jours après le sevrage ont restauré à la fois l'os et la BMAT. Une perfusion continue de PTHrP via une pompe osmotique a entraîné une perte osseuse importante et une réduction de la fraction, de la taille et du périmètre des BMAT, tandis que la perfusion du véhicule n'a entraîné qu'une perte osseuse liée à l'âge. En revanche, les souris OVX ont présenté une perte osseuse modérée, mais une augmentation marquée de la fraction BMAT. Les souris PPR cKO ont subi une perte de volume osseux similaire à celle des souris WT pendant la lactation, mais ont conservé l'épaisseur trabéculaire et corticale, ce qui suggère une intégrité osseuse préservée. Les souris cKO et WT ont toutes deux présenté une forte réduction de la fraction BMAT pendant la lactation, sans changement significatif de la taille ou du périmètre des adipocytes.

Principaux enseignements de cette étude : 1) La lactation induit une perte simultanée d'os et de BMAT, un schéma non réciproque unique probablement dû à une élévation du PTHrP. 2) La signalisation PPR dans les BMAd contribue à la perte osseuse sans modifier significativement la réduction de BMAT, ce qui suggère une modulation du PPR sur les os, par rapport à la graisse, pendant la lactation. Ces résultats soulignent la complexité de la régulation hormonale des adaptations du squelette maternel et de BMAT, mettant en évidence le PTHrP comme médiateur clé et la signalisation PPR dans les BMAd comme modulateur potentiel de l'intégrité osseuse. L'importance de ces travaux fait progresser notre compréhension des interactions entre le BMAT et les os et révèle un nouveau rôle de la signalisation PPR dans la santé du squelettique maternelle.

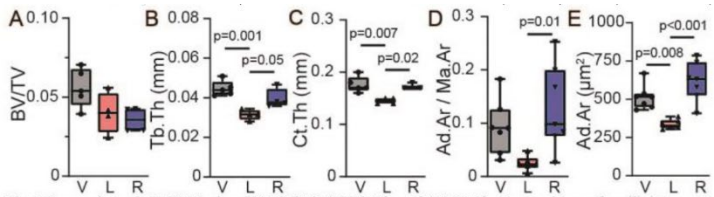

Fig.1 Comparisons in B6 WT mice: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, and (C) Ct.Th. Comparisons of perilipin^{+} BMAds: (D) Ad.Ar/Ma.Ar and (E) Ad.Ar. V: Virgin, L: 12-day Lactation, R: 14-day Recovery

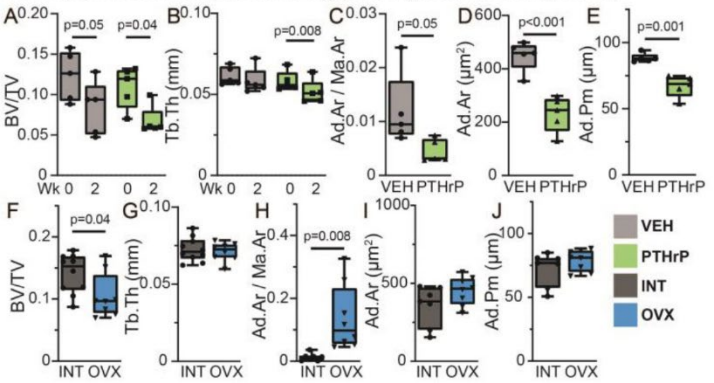

Fig.2 Comparisons of BV/TV, Tb.Th, Ad.Ar/Ma.Ar, Ad.Ar, and Ad.Pm in (A-E) Vehicle and PTHrP infusion and (F-J) Intact and OVX mice

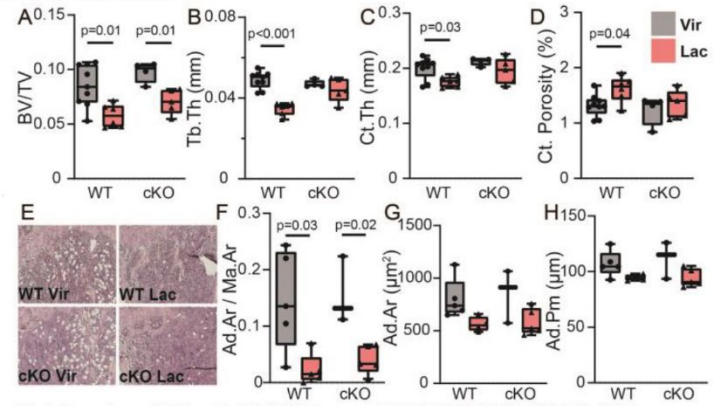

Fig.3 Comparisons of Adipoq-CreER;PPR^{floxed} groups: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, (C) Ct.Th, (D) Ct. Porosity, (E) Representative images of BMAT, (F) Ad.Ar/Ma.Ar, (G) Ad.Ar, and (H) Ad.Pm

Thanks to Amel Sassi for proofreading this translation.