



La lipoprotéine lipase (Lpl) est une enzyme qui hydrolyse les triglycérides contenus dans les VLDL (*very low density lipoproteins*) et les chylomicrons et favorise la pénétration des acides gras dans les cellules, musculaires et adipeuses en particulier. Nos travaux révèlent également que l'expression du gène codant pour la Lpl chez les souris déficientes en *Reverb α* est fortement surexprimée, de manière constitutive ou à certaines heures du cycle selon l'organe considéré. Or, nous montrons que CLOCK, seul ou avec BMAL1, est capable d'activer la transcription de *Lpl* [6]. Cette dérégulation de la Lpl, qui favoriserait l'utilisation des acides gras dans le muscle et l'adipogenèse dans le tissu adipeux blanc, aurait pour origine la surexpression de CLOCK en l'absence de *REVERB α* (Figure 1).

D'autres études publiées récemment mettent en évidence une synergie d'action de *REVERB α* et *REVERB β* dans la rythmicité circadienne et le métabolisme : les souris chez lesquelles les

deux gènes sont invalidés ont une stéatose hépatique sévère, sont hyperglycémiques et quasiment arythmiques, même en présence d'un cycle de lumière et d'obscurité [7-9] (→).

Nos résultats, ainsi que ces autres travaux, ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les voies de signalisation associées aux protéines *REVERB* pour limiter ou traiter les désordres circadiens et leurs conséquences sur l'homéostasie énergétique, comme l'illustre d'ailleurs une autre publication récente [10]. ♦

When our metabolic health depends on our internal clocks

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les coauteurs de notre article dans FASEB journal pour leur aide.

LIENS D'INTÉRÊT

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

(→) Voir la Nouvelle de M. Teboul et F. Delaunay, page 689 de ce numéro

RÉFÉRENCES

1. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A* 2007 ; 143A : 3016-34.
2. Bergouignan A, Rudwill F, Simon C, Blanc S. Physical inactivity as the culprit of metabolic inflexibility: evidence from bed-rest studies. *J Appl Physiol* 2011 ; 111 : 1201-10.
3. Delezie J, Challet E. Interactions between metabolism and circadian clocks: reciprocal disturbances. *Ann NY Acad Sci* 2011 ; 1243 : 30-46.
4. Challet E. Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité. *Obesity* 2009 ; 3 : 73-85.
5. Dardente H. Redondance génétique et synchronisation cellulaire dans les horloges circadiennes. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 270-6.
6. Delezie J, Dumont S, Dardente H, et al. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J* 2012 (sous presse).
7. Bugge A, Feng D, Everett LJ, et al. Rev-erbalpha and Rev-erbbeta coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 657-67.
8. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-alpha and REV-ERB-beta. *Nature* 2012 ; 485 : 123-7.
9. Teboul M, Delaunay F. Les récepteurs *REVERB α* et *REVERB β* donnent le tempo. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 689-92.
10. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature* 2012 ; 485 : 62-8.

NOUVELLE

Les récepteurs *REVERB α* et *REVERB β* donnent le tempo

Michèle Teboul, Franck Delaunay

Institut de biologie Valrose (iBV),
UMR 7277 CNRS - UMR 1091 Inserm,
université de Nice Sophia-Antipolis,
Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France.
teboulm@unice.fr

Le système circadien : un gardien de l'homéostasie métabolique

La notion d'homéostasie métabolique est indissociable de celle d'intégrité du système circadien. Des altérations du système circadien se produisent par exemple lors d'horaires de travail décalés (qui concernent près de 20 % de la population active) et ont pour conséquences des altérations du métabolisme [1, 2]. Le simple fait de nourrir des souris avec la même quantité de nourriture pendant la phase de repos au lieu de les nourrir pendant la phase

active conduit à une augmentation de prise de poids [3]. Enfin, les souris ayant une mutation du gène de l'horloge *Clock* sont hyperphages, obèses et développent plusieurs anomalies du syndrome métabolique telles que dyslipidémie, hyperglycémie et/ou stéatose hépatique [4]. S'il est maintenant bien admis que l'intégrité du système circadien est essentielle au maintien de l'homéostasie métabolique, en revanche les mécanismes de cette relation ne sont pas encore complètement élucidés, et de nombreuses équipes de

recherche apportent leur contribution à cette question. Le système circadien a une architecture hiérarchisée avec une horloge centrale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus et des horloges périphériques dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme, qui sont synchronisées par l'horloge centrale [5]. Une désynchronisation effectuée expérimentalement entre horloge centrale et horloges périphériques chez des volontaires entraîne très rapidement des altérations du métabolisme [6].

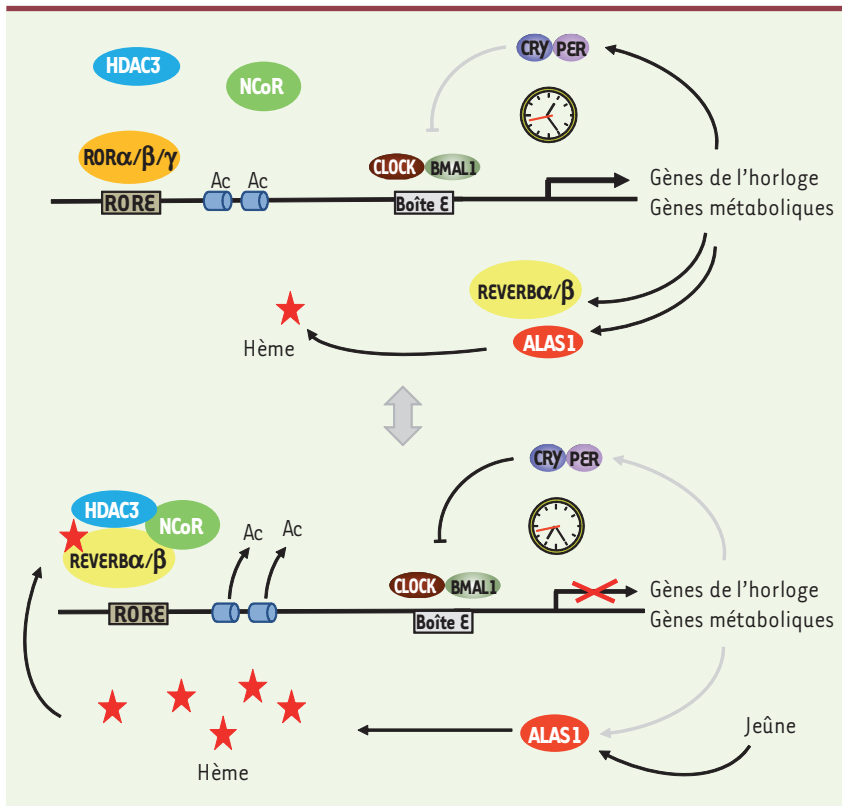


Figure 1. Convergence des voies de signalisation circadienne et métabolique dans l'oscillateur moléculaire. L'oscillateur circadien comprend deux boucles de régulation. Ces deux boucles sont sous l'influence du métabolisme, puisque la première étape de la synthèse de l'hème est catalysée par l'acide δ -aminolévulinate synthase 1 (ALAS1), qui est exprimé selon un rythme circadien et induit en situation de jeûne. La liaison de l'hème aux récepteurs REVERB permet l'interaction de ces derniers avec les séquences ADN RORE et le recrutement du corépresseur NCoR (nuclear receptor co-repressor 1) (Figure 1). Ce dernier, par l'intermédiaire de HDAC3 (histone deacetylase 3), induit la déacétylation des histones et inhibe ainsi la transcription des gènes cibles des récepteurs REVERB. L'expression des REVERB ainsi que la synthèse de l'hème étant circadiennes, le mécanisme d'action de ces récepteurs dans le contrôle rythmique du métabolisme lipidique se précisait. Cette année, une étape majeure dans la compréhension du rôle de ces répresseurs transcriptionnels a été franchie par les travaux de trois équipes de recherche qui viennent de démontrer l'implication des récepteurs REVERB dans l'horloge et le métabolisme en utilisant des approches complémentaires. L'originalité de ces approches et l'impact qu'elles ont eu dans la compréhension du rôle de ces récepteurs sont dus à l'étude simultanée des deux récepteurs REVERB. L'équipe de T.P. Burris a développé des agonistes des récepteurs REVERB α/β qui augmentent le recrutement du corépresseur NCoR et augmentent ainsi l'activité inhibitrice des récepteurs REVERB [8]. Celles de R.M. Evans [9] et de M.A. Lazar [10] ont,

L'oscillateur moléculaire : des acteurs principaux et des seconds rôles

Les oscillateurs moléculaires circadiens présentent la même configuration dans les NSC et dans les organes périphériques (Figure 1) : une boucle principale de rétrorégulation transcriptionnelle dans laquelle les facteurs de transcription BMAL1 (*brain and muscle Arnt-like protein-1*) et CLOCK (ou NPAS2 [*neuronal PAS domain protein 2*] dans les NSC) reconnaissent des séquences ADN appelées boîte E et activent la transcription des gènes *period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) et *cryptochrome* (*Cry1* et *Cry2*). Lorsque les protéines PER et CRY parviennent à un

seuil de concentration suffisant, elles inhibent la transactivation de l'hétérodimère CLOCK-BMAL1, inhibant ainsi l'expression de leur propre gène.

À cette boucle principale s'ajoutent des boucles secondaires dans lesquelles des facteurs de transcription métaboliques contribuent à stabiliser les oscillations circadiennes. La boucle ROR/BMAL1/REVERB α était jusqu'à présent considérée comme une boucle non essentielle pour le maintien de la rythmicité circadienne, et plutôt comme ajoutant de la robustesse à la boucle principale. Ainsi, les récepteurs nucléaires ROR et REVERB α activent et répriment

respectivement l'expression de *Clock* et *Bmal1* de façon rythmique. Cependant, la période du rythme d'activité locomotrice n'est que faiblement affectée par l'inactivation du gène *Reverb α* .

Des approches complémentaires pour élucider le rôle des récepteurs REVERB

Outre leur rôle de constituants de boucles secondaires de l'oscillateur moléculaire, les récepteurs nucléaires REVERB étaient connus pour leur rôle crucial dans le métabolisme lipidique. Une avancée importante dans la compréhension du mécanisme d'action des récepteurs REVERB a été en 2007 (Figure 2) la découverte d'un ligand physiologique des récepteurs REVERB, qui n'est autre que l'hème [7]. Ceci remettait en cause le statut de récepteurs orphelins des REVERB, admis depuis leur découverte [7]. La liaison des récepteurs REVERB à l'hème conduit au recrutement du corépresseur NCoR (nuclear receptor co-repressor 1) (Figure 1). Ce dernier, par l'intermédiaire de HDAC3 (histone deacetylase 3), induit la déacétylation des histones et inhibe ainsi la transcription des gènes cibles des récepteurs REVERB. L'expression des REVERB ainsi que la synthèse de l'hème étant circadiennes, le mécanisme d'action de ces récepteurs dans le contrôle rythmique du métabolisme lipidique se précisait. Cette année, une étape majeure dans la compréhension du rôle de ces répresseurs transcriptionnels a été franchie par les travaux de trois équipes de recherche qui viennent de démontrer l'implication des récepteurs REVERB dans l'horloge et le métabolisme en utilisant des approches complémentaires. L'originalité de ces approches et l'impact qu'elles ont eu dans la compréhension du rôle de ces récepteurs sont dus à l'étude simultanée des deux récepteurs REVERB. L'équipe de T.P. Burris a développé des agonistes des récepteurs REVERB α/β qui augmentent le recrutement du corépresseur NCoR et augmentent ainsi l'activité inhibitrice des récepteurs REVERB [8]. Celles de R.M. Evans [9] et de M.A. Lazar [10] ont,



quant à elles, effectué une analyse du « cistrome » des récepteurs REVERB α et REVERB β . Cette approche a permis de mettre en évidence une grande majorité de cibles communes aux deux récepteurs ainsi qu'une convergence des voies de régulation par BMAL1, plusieurs gènes de l'horloge et gènes du métabolisme étant les cibles à la fois de BMAL1 et des récepteurs REVERB. Ces deux équipes ont également effectué une invalidation spécifiquement dans le foie des deux *Reverb*.

Les récepteurs REVERB sont essentiels au métabolisme lipidique

Les souris déficientes pour le gène *Reverb α* ont une masse grasse plus importante et présentent des perturbations du métabolisme des glucides et des lipides. La délétion des deux récepteurs conduit à une stéatose hépatique [10, 11]. Inversement, les agonistes des récepteurs REVERB augmentent la dépense énergétique sans modifier la prise alimentaire et diminuent ainsi la masse grasse, les niveaux de triglycérides plasmatiques et de cholestérol. Ces effets sont expliqués par la modification de l'expression de nombreux gènes du métabolisme. Dans un modèle d'obésité induite par l'alimentation, l'un des agonistes s'est révélé efficace pour diminuer la masse grasse et normaliser les dyslipidémies et hyperglycémies associées (→) [12].

(→) Voir la Nouvelle de J. Delezie et al., page 687 de ce numéro

Le couple de récepteurs REVERB α / β est un constituant majeur de l'oscillateur moléculaire

Tant que les fonctions des récepteurs REVERB α et REVERB β étaient étudiées indépendamment l'une de l'autre, ces récepteurs étaient considérés comme des acteurs de second rôle dans l'oscillateur moléculaire. À la lumière de l'analyse des cistromes des récepteurs REVERB, il est compréhensible que l'invalidation d'un des gènes *Reverb* soit en grande partie compensée par la présence de l'autre. Le ciblage simultané des deux récepteurs REVERB par invalidation ou par des agonistes a permis de révéler que ces récepteurs tiennent une place de premier plan dans le fonctionnement de l'oscillateur moléculaire. Ainsi, (1) l'invalidation de l'expression des deux *Reverb* dans des fibroblastes embryonnaires de souris conduit à une perte de la rythmicité d'expression des gènes *Bmal1* et *Cry1* ; (2) l'invalidation de l'expression des deux *Reverb* spécifiquement dans le foie chez la souris conduit à une perturbation de 90 % des gènes rythmiques dans cet organe, dont l'expression des gènes de l'horloge. Ce phénotype est comparable à celui de souris déficientes pour un gène principal de l'horloge. Enfin, (3) les agonistes des récepteurs REVERB conduisent à une perturbation de l'expression des gènes de l'horloge dans l'hypothalamus, ce qui suggère que les récepteurs REVERB jouent un rôle dans l'horloge centrale.

Les récepteurs REVERB régulent le comportement circadien

Afin d'étudier le rôle des récepteurs REVERB dans la rythmicité de l'activité locomotrice, dont le siège se situe dans les NSC, l'équipe de R.M. Evans [9] a généré des souris présentant une délétion systémique de chacun des *Reverb* dans un fond génétique pur. Les souris mutantes pour *Reverb α* présentent une diminution de leur période endogène de 30 minutes lorsqu'elles sont placées en isolement temporel (obscurité constante), tandis que les souris mutantes pour *Reverb β* ont un rythme d'activité locomotrice normal. L'invalidation simultanée des deux *Reverb* s'avère bien plus délétère puisqu'elle conduit à une arythmie en isolement temporel.

L'approche pharmacologique a également permis de mettre en évidence le rôle des récepteurs REVERB dans l'horloge centrale. En effet, une seule dose d'agoniste des deux récepteurs REVERB suffit à perturber le rythme d'activité locomotrice de souris sauvages placées en condition d'isolement temporel. Même chez les souris sauvages soumises à une alternance jour-nuit, une dose d'agoniste suffit à provoquer un délai de 1 à 3 h de leur activité locomotrice. Enfin, la perturbation de la synthèse de l'hème chez la souris conduit à un raccourcissement de la période de température corporelle [13]. De composants de boucle secondaire, les récepteurs REVERB se sont donc

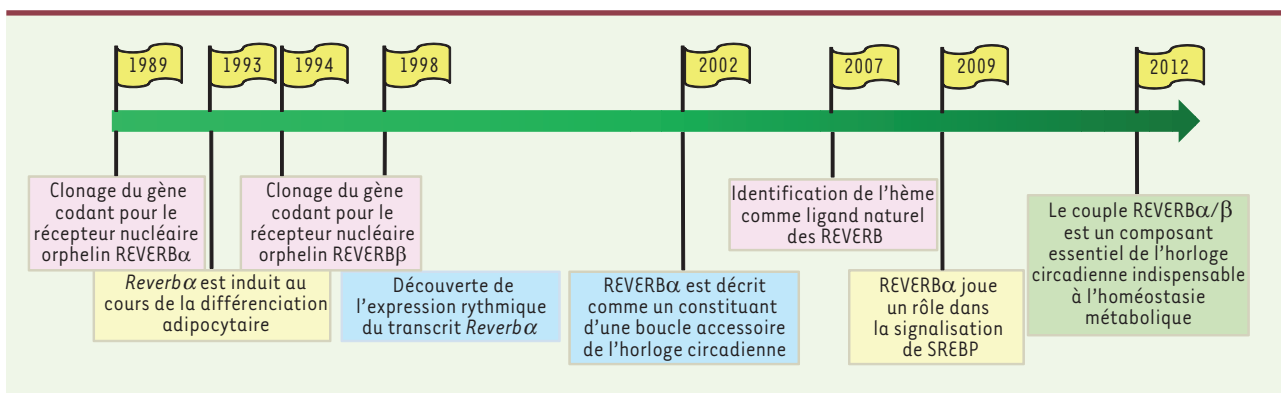


Figure 2. Un bref historique des récepteurs REVERB. Vingt-trois ans après leur découverte, les récepteurs REVERB, initialement récepteurs orphelins, ont été identifiés comme étant des acteurs majeurs du système circadien et du métabolisme. SREBP : *sterol regulatory element binding protein*.

révélés être des composants majeurs de l'oscillateur moléculaire au même titre que PER, CRY, CLOCK et BMAL1 (Figure 2).

Conclusion

L'ensemble de ces résultats montre que l'oscillateur moléculaire, pour fonctionner, requiert la présence d'au moins un récepteur REVERB. Cette notion conduit à proposer un nouveau schéma de l'oscillateur moléculaire avec non pas une mais deux boucles principales qui se régulent mutuellement, BMAL1 contrôlant la première boucle et le couple de récepteurs REVERB α/β contrôlant la seconde. Les deux boucles ayant une convergence de leur cistrome, les récepteurs REVERB sont placés au carrefour de la régulation de l'horloge circadienne et du métabolisme (Figure 1). Ces découvertes sur le rôle des récepteurs REVERB démontrent leur exceptionnelle redondance fonctionnelle et

laissent envisager une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des désordres circadiens (maladies du sommeil, décalages horaires) et des troubles du métabolisme. ♦

Nuclear receptors REVERB α and REVERB β set the clock

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011 ; 8 : e1001141.
2. Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, et al. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int* 2009 ; 26 : 544-59.
3. Arble DM, Bass J, Laposky AD, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009 ; 17 : 2100-2.
4. Turek FW, Joshi C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005 ; 308 : 1043-5.
5. Teboul M, Delaunay F. Ni maître ni esclave chez les horloges biologiques. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 628-9.
6. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 4453-8.
7. Guillaumond F, Teboul M. Fin de l'orphelinat pour les récepteurs nucléaires REVERB. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 572-4.
8. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature* 2012 ; 485 : 62-8.
9. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature* 2012 ; 485 : 123-7.
10. Bugge A, Feng D, Everett LJ, et al. Rev-erb α and Rev-erb β co-ordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 657-67.
11. Delezie J, Dumont S, Dardente H, et al. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J* 2012 ; 26 : 3321-35.
12. Delezie J, Pévet P, Challet E. Quand notre santé métabolique dépend de nos horloges internes : implications du gène d'horloge *Rev-erb α* dans l'obésité. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 687-9.
13. Iwadate R, Satoh Y, Watanabe Y, et al. Impairment of heme biosynthesis induces short circadian period in body temperature rhythms in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012 ; 303 : R8-18.

NOUVELLE

Immunoglobuline A1

Le système immunitaire au secours de l'érythropoïèse

Séverine Coulon^{1,5}, Michaël Dussiot^{1,2,3}, Damien Grapton^{1,2,3}, Julien Rossignol¹, Thiago Trovati Maciel^{1,2,3}, Marc Benhamou^{2,3}, Renato C. Monteiro^{2,3}, Olivier Hermine^{1,4}, Ivan C. Moura^{2,3}

L'érythropoïèse : un processus médullaire au service de l'oxygénation tissulaire

L'érythropoïèse, ou processus de formation des érythrocytes, est un système biologique habilement régulé par des facteurs intracellulaires et extracellulaires de façon à ce que le nombre de globules rouges produit soit en adéquation avec les besoins en oxygène des tissus périphériques. L'élément clé de cette régulation est l'érythropoïétine (Epo) qui, en se fixant sur son récepteur (Epo-R) présent à la surface des érythroblastes, active des voies

de signalisation cellulaire (JAK2 [Janus kinase 2]/STAT5a [signal transducer and activator of transcription 5a], PI3K [phosphoinositide 3-kinase]/AKT [protéine kinase B], MAPK [mitogen-activated protein kinase]) indispensables à la survie et la prolifération de ces précurseurs (pour revue, voir [1]). En conditions physiologiques, les concentrations médullaires d'Epo, sous optimales, ne permettent pas la survie de l'ensemble des érythroblastes. Tous n'ont pas tous la même sensibilité à l'Epo : certains entrent en apoptose tandis que les autres survivent [2, 3]. Mais les

facteurs déterminant cette différence de sensibilité étaient, jusqu'à l'heure actuelle, peu définis.

En cas de stress (anémie aiguë régénérative, hypoxie, etc.), la production d'érythrocytes peut être multipliée par sept afin de rétablir des paramètres hématologiques normaux. En effet, lorsque la pression en oxygène tissulaire est faible, la synthèse rénale d'Epo est fortement augmentée en réponse à la fixation du facteur de transcription HIF (hypoxia inducible factor) sur la séquence *enhancer* de son gène [4].

¹ CNRS UMR 8147, université Paris Descartes,

faculté de médecine, hôpital Necker-Enfants malades, 161, rue de Sévres, 75015 Paris, France ;

² U699 Inserm, Paris, France ;

³ faculté de médecine et université Denis Diderot Paris VII, Paris, France ;

⁴ service d'hématologie clinique, assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France.

⁵ Adresse actuelle : service de pharmacie, AP-HP, groupe hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca, Paris, France.

ivan.moura@inserm.fr

severine.coulon@cch.aphp.fr

olivier.hermine@nck.aphp.fr