

RÉFÉRENCES

- Sadler AJ, Williams BR. Structure and function of the protein kinase R. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007 ; 316 : 253-92.
- Okumura F, Okumura AJ, Uematsu K, et al. Activation of double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR) by interferon-stimulated gene 15 (ISG15) modification down-regulates protein translation. *J Biol Chem* 2013 ; 288 : 2839-47.
- de la Cruz-Herrera CF, Campagna M, Garcia MA, et al. Activation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR by small ubiquitin-like modifier (SUMO). *J Biol Chem* 2014 ; 289 : 26357-67.
- Maarifi G, El Asmi F, Maroui MA, et al. Differential effects of SUMO1 and SUMO3 on PKR activation and stability. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 1277.
- El Mchichi B, Regad T, Maroui MA, et al. SUMOylation promotes PML degradation during encephalomyocarditis virus infection. *J Virol* 2010 ; 84 : 11634-45.

NOUVELLE

L'endospanine 1 de l'hypothalamus dissocie l'obésité du diabète de type 2

Clara Roujeau, Ralf Jockers, Julie Dam

Inserm U1016, CNRS UMR 8104, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Équipe pharmacologie fonctionnelle et physiopathologie des récepteurs membranaires, Institut Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France. julie.dam@inserm.fr

> L'obésité est un problème majeur de santé publique. Elle touchait en effet 12 % de la population mondiale en 2017 [1]. Cette maladie chronique, caractérisée par un déséquilibre de la balance énergétique conduisant à un excès de masse grasse, est un facteur de risque pour de nombreuses pathologies telles que le diabète de type 2 (DT2), les maladies cardiovasculaires et les cancers. De nouvelles cibles thérapeutiques, qui tendent à restaurer le maintien de la balance énergétique, sont toujours activement recherchées afin d'enrayer cette épidémie qu'est devenue l'obésité. En 1994, la découverte de la leptine, hormone anorexigène¹ primordiale pour le contrôle des homéostasies énergétique et glucidique, a fait émerger de grands espoirs [2] (→). En effet, l'administration de leptine à des patients obèses et diabétiques présentant une déficience congénitale en leptine permet de diminuer de façon drastique leur poids corporel par normalisation de la prise alimentaire et de corriger leur DT2 [3].

(→) Voir la Nouvelle de C. Vatie et al., *m/s* n° 10, octobre 2010, page 803

Toutefois, cette déficience congénitale en leptine est rare. La majorité des patients obèses est, au contraire, incapable de répondre aux signaux anorexigènes de la leptine, malgré des taux très élevés de leptine circulante, indiquant ainsi chez ces patients, un état de « résistance à la leptine » [4]. Prévenir et/ou lever la résistance à la leptine constituent donc un défi majeur pour la recherche dans le domaine de l'obésité [4].

Leptine, OBR et Endo1 : un trio impliqué dans le contrôle des homéostasies énergétique et glucidique

La leptine est une hormone synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux. Son action anorexigène est relayée, notamment, par la stimulation de neurones du noyau arqué de l'hypothalamus (ARC) après activation de son récepteur membranaire OBR (*obesity receptor*) [5] (→).

(→) Voir la Nouvelle de E. Balland et V. Prévot, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2014, page 624

L'expression de surface d'OBR est cruciale pour la sensibilité neuronale à la leptine. L'OBR stimule l'activation de voies de signalisation intracellulaire spécifiques dans les neurones de l'ARC. Parmi celles-ci, la voie JAK2

(*Janus kinase 2*)/STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) apparaît nécessaire pour le contrôle de l'homéostasie énergétique par la leptine, qui active l'expression de signaux anorexigènes et inhibe celle de signaux orexigènes [6]. La voie PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*)/AKT (proteine kinase B) est, quant à elle, impliquée dans le maintien de l'homéostasie glucidique [7].

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'établissement de la résistance à la leptine, dont un défaut de localisation du récepteur OBR à la surface des neurones, limitant ainsi leur sensibilité à l'hormone [4]. Le nombre de récepteurs exprimés à la membrane des cellules détermine l'intensité de la signalisation induite par la leptine. En recherchant les acteurs moléculaires contribuant possiblement à la résistance des cellules à la leptine, nous avons identifié une protéine, l'Endospanine 1 (Endo1), comme étant un régulateur négatif de l'exposition du récepteur OBR à la surface des cellules. Endo1 interagit avec OBR. Elle le séquestre dans les compartiments intracellulaires et favorise sa dégradation par le lysosome. Endo1 diminue donc la quantité de récepteurs

¹ hormone qui diminue l'appétit par opposition aux signaux orexigènes qui le stimulent.

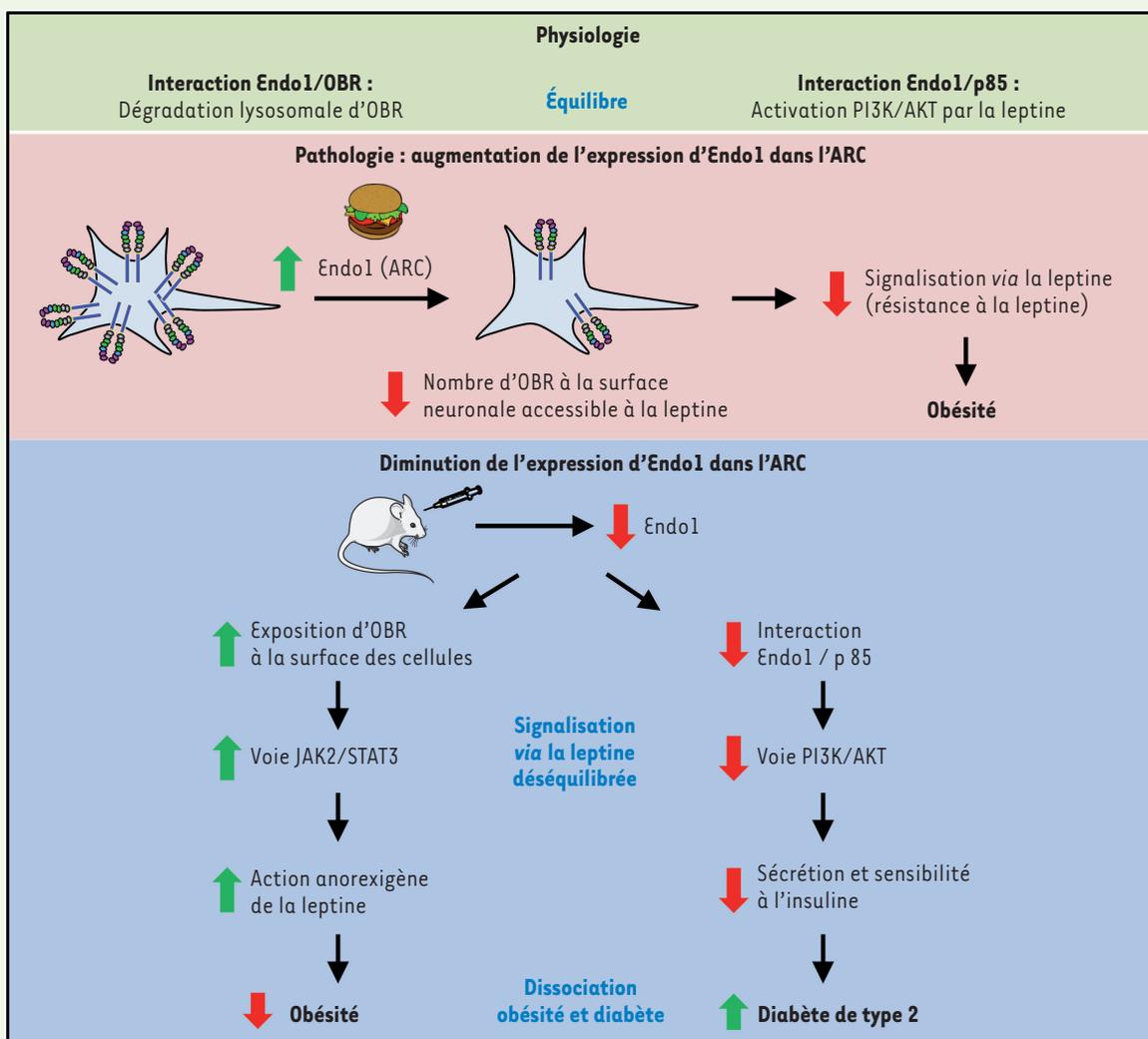


Figure 1. Endospanine 1, médiateur d'une signalisation biaisée d'OBR, conduit à une dissociation entre obésité et diabète de type 2. En conditions physiologiques, Endospanine 1 (Endo1), en interagissant avec le récepteur de la leptine (OBR), le retient dans le compartiment intracellulaire et favorise sa dégradation par le lysosome [9]. En parallèle, Endo1, en interagissant avec la p85, sous-unité régulatrice de la PI3K, est requise pour l'activation de la voie PI3K/AKT par la leptine [11]. En conditions pathologiques induites par un régime gras, l'expression d'Endo1 est augmentée dans le noyau arqué de l'hypothalamus (ARC). Le nombre de récepteurs OBR localisés à la surface neuronale est alors diminué, ce qui conduit à l'établissement d'une résistance à la leptine et au développement de l'obésité. L'extinction partielle d'Endo1 dans l'ARC provoque un effet opposé sur les voies de signalisation de la leptine (une augmentation de la voie JAK2/STAT3 et une diminution de la voie PI3K/AKT), en raison de la fonction double d'Endo1 qui régule à la fois le trafic et la signalisation d'OBR. Ce déséquilibre de signalisation aboutit à une dissociation entre obésité et diabète de type 2 [11]. JAK2 : *Janus kinase 2* ; STAT3 : *signal transducer and activator of transcription 3* ; PI3K : *phosphatidylinositol 3-kinase*.

OBR présents à la membrane plasmique (Figure 1) [8, 9]. L'extinction partielle d'Endo1 au niveau de l'ARC de souris (par injection stéréotaxique² d'un lenti-

virus exprimant un shARN [*short hairpin RNA*] spécifique d'Endo1) augmente ainsi l'activation de la voie JAK2/STAT3 induite par la leptine dans cette zone [8, 10]. En contrôlant la répartition subcellulaire d'OBR et en l'empêchant de se lier à son ligand, Endo1 apparaît donc comme un régulateur négatif de

la voie JAK2/STAT3 induite par la leptine (Figure 1). Elle joue ainsi un rôle crucial dans la sensibilité à la leptine de l'ARC, région hypothalamique essentielle pour l'homéostasie énergétique.

Un régime gras induit une obésité qui est associée à une résistance à la leptine. Il augmente en parallèle

² Cette technique est utilisée en neurochirurgie pour atteindre des zones profondes du cerveau de manière précise, en s'aidant d'un repérage neuroradiologique.

l'expression d'Endo1 dans l'ARC de l'hypothalamus [10] (Figure 1). Inversement, l'extinction partielle d'Endo1 à ce niveau, par injection d'un shARN spécifique, protège des souris soumises à un régime gras contre le développement d'une obésité [8, 11] et corrige l'obésité de souris rendues préalablement obèses, et ce même sur le long terme lorsque l'injection du shARN est combinée à un retour au régime classique [10, 11]. La prise alimentaire, la masse grasse et le poids corporel sont ainsi diminués, et les paramètres lipidiques plasmatiques sont améliorés chez les souris dont le gène *Endo1* a été invalidé par rapport aux souris contrôles [8, 10]. Nos travaux suggèrent donc le potentiel thérapeutique de l'extinction d'Endo1 dans l'ARC afin de corriger la balance énergétique par restauration de la sensibilité centrale à la leptine au niveau de la voie anorexigène JAK2/STAT3 (Figure 1).

Dissociation entre obésité et diabète

L'obésité induite par un régime gras est couramment associée au développement d'un diabète de type 2 (DT2). *A contrario*, une diminution de la masse grasse est supposée améliorer les paramètres de l'homéostasie glucidique. Malgré la prévention, et/ou la correction, de l'obésité obtenue par l'extinction partielle d'Endo1 associée à un arrêt du régime gras, les souris restent cependant diabétiques, avec une hyperglycémie à jeun et une intolérance au glucose [11]. Elles présentent une hyperglucagonémie³ et un défaut de sécrétion d'insuline en réponse au glucose, probablement en raison d'une hyperactivation du système nerveux sympathique, régulateur négatif de la sécrétion d'insuline (Figure 1). Ces résultats soulignent la complexité des effets de l'extinction d'Endo1 dans l'ARC chez des souris soumises à un régime gras. Elle permet en effet d'une part de prévenir ou de corriger l'obésité, mais, d'autre part, elle altère la sécré-

tion pancréatique d'insuline favorisant alors un phénotype diabétique [11]. En condition de régime gras, l'extinction centrale d'Endo1 est ainsi à l'origine d'une dissociation entre obésité et DT2 (Figure 1).

Endo1 et signalisation biaisée d'OBR

En recherchant les causes moléculaires de cette dissociation entre obésité et DT2, nous avons identifié un effet différentiel d'Endo1 sur la signalisation intracellulaire d'OBR, la définissant comme un médiateur d'une signalisation biaisée de la leptine. En effet, si l'extinction partielle d'Endo1 résulte, comme attendu, en une potentialisation de la voie JAK2/STAT3 en réponse à la leptine, elle empêche au contraire l'activation de la voie PI3K/AKT induite par la leptine dans l'ARC de l'hypothalamus [11]. Malgré l'augmentation du nombre de récepteurs OBR exprimés à la surface des neurones en condition d'extinction d'Endo1, la voie PI3K/AKT est en effet fortement altérée (Figure 1). Un mécanisme d'action alternatif d'Endo1, indépendant de ses propriétés régulatrices du trafic intracellulaire d'OBR, semble donc exister pour stimuler l'activité de la PI3K. Nous avons montré qu'Endo1 interagissait dans l'hypothalamus directement avec la sous-unité régulatrice de la PI3K, p85. [11]. Endo1 est donc une protéine d'échafaudage qui permet de lier la sous-unité p85, requise pour l'activation de la PI3K par la leptine (Figure 1). Endo1 semble donc jouer un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie glucidique, la signalisation PI3K/AKT induite par la leptine dans les neurones hypothalamiques étant nécessaire à ce contrôle [7].

L'effet différentiel d'Endo1 sur les voies JAK2/STAT3 et PI3K/AKT, respectivement impliquées dans le contrôle des homéostasies énergétique et glucidique, constituerait les bases moléculaires de la dissociation entre obésité et DT2 observée chez les souris n'exprimant plus Endo1 dans l'ARC (Figure 1).

Endo1, une cible thérapeutique pour lever la résistance à la leptine ?

Endo1, intégrateur crucial intervenant dans la signalisation biaisée d'OBR, permet de maintenir une balance dans les voies de signalisation de la leptine assurant le contrôle des métabolismes énergétique et glucidique. En condition d'extinction partielle d'Endo1 dans l'ARC, un déséquilibre de cette fine balance entre les signalisations JAK2/STAT3 et PI3K/AKT apparaît cependant dans les neurones hypothalamiques [11]. Il en résulte *in fine* l'établissement de désordres métaboliques conduisant à un DT2 [11] (Figure 1). Ces résultats posent donc la question de la contribution d'Endo1 dans l'établissement de la résistance à la leptine [11]. Étant donné le rôle d'Endo1 dans la rétention intracellulaire d'OBR [8,9], l'augmentation de son expression dans l'ARC suite au régime gras, doit diminuer l'expression de surface d'OBR et donc la sensibilité neuronale à la leptine [10]. Ceci suggère l'importance d'Endo1 dans la physiopathologie de la résistance à la leptine induite par un régime gras. De faibles quantités d'Endo1 dans l'ARC empêchent, toutefois, l'activation de la voie PI3K/AKT par la leptine, contribuant ainsi à l'établissement du DT2 [11]. La fonction double d'Endo1, modulant à la fois le trafic et la signalisation d'OBR, suppose que son expression hypothalamique soit finement régulée afin de maintenir les homéostasies énergétique et glucidique. Moduler l'expression d'Endo1 pourrait dès lors constituer une stratégie thérapeutique intéressante contre l'obésité, mais uniquement si une balance adéquate pour l'activation des voies JAK2/STAT3 et PI3K/AKT par la leptine est atteinte. Endo1 est une protéine ubiquitaire exprimée dans d'autres tissus métaboliques que l'ARC, comme le foie, le muscle et les tissus adipeux où le récepteur OBR est également présent. La contribution d'Endo1 dans ces tissus périphériques pour le maintien des métabolismes énergétique et glucidique mériterait donc une étude approfondie,

³ Des taux circulants excessifs de glucagon.



pour déterminer si cibler Endo1 représenterait une stratégie thérapeutique pertinente. \diamond

Hypothalamic endospinin 1 dissociates obesity from type 2 diabetes

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été financés par l'Union européenne Seventh Framework Programme FP7/2007-2013, l'Agence nationale de la recherche ANR-12-JSV1-0011, le département hospitalo-universitaire « autoimmunité et maladies hormonales », le Labex (laboratoire d'excellence des investissements d'avenir) 'WHO AM I?', le Ministère de l'éducation nationale et de la recherche en technologie (ED419) et la Fondation pour la recherche médicale.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. GDB 2015 obesity collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 13-27.
2. Vattier C, Capeau J, Vigouroux C. La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 803-7.
3. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al., Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 879-84.
4. Roujeau C, Jockers R, Dam J. New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014 ; 5 : 167.
5. Dehouck B, Prévot V, Langlet F. Plasticité de la barrière hémato-hypothalamique. Rôle dans l'homéostasie énergétique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 627-30.
6. Bates SH, Stearns WH, Dondon TA, et al., STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003 ; 421 : 856-9.
7. Morton GJ, Gelling RW, Niswender KD, et al., Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metab* 2005 ; 2 : 411-20.
8. Couturier C, Sarkis C, Séron K et al., Silencing of OB-RGRP in mouse hypothalamic arcuate nucleus increases leptin receptor signaling and prevents diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 19476-81.
9. Séron K, Couturier C, Belouzard S, et al., Endospansins regulate a postinternalization step of the leptin receptor endocytic pathway. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 17968-81.
10. Vauthier V, Swartz TD, Chen P, et al., Endospinin 1 silencing in the hypothalamic arcuate nucleus contributes to sustained weight loss of high fat diet obese mice. *Gene Ther* 2014 ; 7 : 638-44.
11. Vauthier V, Roujeau C, Chen P, et al., Endospinin1 affects oppositely body weight regulation and glucose homeostasis by differentially regulating central leptin signaling. *Mol Metab* 2016 ; 6 : 159-72.

NOUVELLE

La synergie immunophage au cœur du succès de la phagothérapie pulmonaire

Mathieu De Jode^{1,2}, Dwayne Roach¹, Laurent Debarbieux¹

¹Institut Pasteur, groupe interactions bactériophages bactéries chez l'animal, département de microbiologie, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

²Sorbonne université, collège doctoral, F-75005 Paris, France. laurent.debarbieux@pasteur.fr

Les bactériophages : une solution contre les bactéries résistantes aux antibiotiques

La santé publique mondiale est menacée par les bactéries devenues résistantes aux antibiotiques. En effet, certaines infections bactériennes deviennent de plus en plus difficiles à traiter et peuvent parfois conduire à des impasses thérapeutiques lorsqu'elles sont causées par des germes multirésistants. Face à une telle situation, la recherche académique se mobilise pour proposer des solutions qui peinent à émerger de l'industrie pharmaceutique [1]. L'une d'entre elles repose sur l'utilisation de virus infectant les bactéries : les bactériophages. En attaquant les bactéries par des mécanismes différents de ceux des antibiotiques, les bactériophages permettent le traitement d'infections ayant pour origine des germes multirésistants [2]. Cependant, les conditions assurant le succès d'une phagothérapie restent imprécises et notamment la prise en considération de l'hôte (le patient) demeure négligée [3] (→).

À l'aide d'un modèle murin d'infection respiratoire aiguë causée par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (pathogène classé par l'Organisation mondiale de la santé comme prioritaire pour la recherche de nouveaux antibactériens), nous avons étudié le rôle du système immunitaire au cours d'une phagothérapie par le bactériophage virulent PAK_P1 [4].

(→) Voir la Synthèse de N. Dufour et L. Debarbieux, *m/s* n° 4, avril 2017, page 410

Bactériophages, bactéries et immunité

Les interactions entre les bactériophages et les bactéries dans un cadre thérapeutique sont encore mal connues, même si elles ont fait l'objet d'études extensives dans les tubes à essai [5]. Par exemple, l'exposition de bactéries à une grande quantité d'un seul bactériophage entraîne l'inévitable sélection de bactéries résistantes à ce virus [6]. Divers mécanismes de résistance ont été décrits, mais l'une des particularités des bactériophages tient au fait qu'ils peuvent eux-mêmes développer des mécanismes pour contrer cette résistance [7]. Les caractéristiques des interactions entre bactériophages et bactéries étant facilement mesurables (constante d'affinité, vitesse de croissance, probabilité de rencontre, etc.), des modèles