

RAPPORT ALLOCATION DE RECHERCHE SFD/YPSOMED 2014-2015

Dr Jean-Francois LOUET
C3M/U1065, NICE

INTRODUCTION

Ce projet scientifique a pour but d'améliorer nos connaissances sur les mécanismes régissant le rôle du corégulateur transcriptionnel SRC-1 dans les maladies métaboliques et plus particulièrement son implication dans l'homéostasie des acides aminés. En effet, bien que longtemps ignorée, la perturbation du métabolisme des acides aminés apparaît désormais comme un élément important à l'origine de maladies humaines majeures comme certains types de cancer ou bien de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2. A ce titre, l'étude de patients obèses a révélé une "signature" métabolique propre à une catégorie précise d'acides aminés (valine, leucine / isoleucine) qui pourrait être à l'origine du développement de l'insulino-résistance associée à l'obésité.

PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS PAR L'ALLOCATION DE RECHERCHE

A- Grâce au financement attribué par la SFD, nous avons pu finaliser notre étude impliquant le coactivateur SRC-1 dans la régulation du métabolisme des acides aminés. En utilisant, un crible à grande échelle « métabolomique », dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr Newgard (Duke University, Durham, USA), nous avons pu montrer que le coactivateur SRC-1 était un coordinateur important du métabolisme des acides aminés dans le foie puisque son élimination génétique obtenue dans les souris KO entraînait une dérégulation massive de l'homéostasie de ce type de métabolites *in vivo*. Une étude plus fine du fonctionnement de SRC-1, a permis d'identifier un rôle majeur de ce coactivateur en particulier dans le catabolisme de la tyrosine hépatique. En effet, SRC-1 contrôle un gène clé du métabolisme de cet acide aminé qui est la tyrosine aminotransférase (TAT) via notamment le récepteur nucléaire HNF4alpha et le facteur de transcription CREB. De plus, cet effet est majoritairement hépatique car la ré-expression de SRC-1 dans les souris SRC-1 KO permet d'éliminer les défauts de tyrosinémie observés chez ces animaux.

Ces résultats ont été publiés dans le journal « Molecular Endocrinology » comme décrit ci-dessous.

TANNOUR-LOUET M, YORK B, TANG K, ZHOU S, XU J, NEWGARD CB, BW O'MALLEY, **LOUET JF**. Hepatic SRC-1 Activity Orchestrates Transcriptional Circuitries of Amino Acid Pathways with Potential Relevance for Human Metabolic Pathogenesis. **Mol Endocrinol**. 2014 Oct;28(10):1707-18. doi: 10.1210/me.2014-1083. Epub 2014 Aug 22

Ces données fournissent ainsi une meilleure compréhension de la pertinence des corégulateurs dans le métabolisme hépatique avec de potentielles implications dans le traitement clinique de certains désordres métaboliques chez l'homme.

L'apport financier de la **SFD et de la compagnie Ypsomed** a d'ailleurs été clairement mentionné dans la partie « **Acknowledgement** » de la publication comme décrit ci-dessus

This work was supported by funding from both Société
Francophone du Diabète and Ypsomed (to J.-F.L.), and by

B- L'allocation de recherche, nous a également permis d'initier un projet visant à étudier le rôle du coactivateur SRC-1 (Steroid Coactivator Receptor) dans l'homéostasie énergétique. Nous avons pu observer que les souris femelles SRC-1 KO, contrairement aux souris mâles de même génotype, développaient au cours du temps une obésité marquée, une insulino-résistance et une hyperleptinémie. Elles présentent également un défaut de lipolyse *in vivo* qui se manifeste par une hypertrophie adipocytaire. Nos résultats montrent également que certains effets de l'œstradiol sur des adipocytes et des myocytes différenciés sont fortement atténués en absence du coactivateur SRC-1. Enfin, des modèles de culture utilisant des cellules primaires provenant de patientes ayant subies des opérations de liposuccion, ont permis également de suggérer un rôle clé joué par SRC-1 dans les événements de "brunissage" du tissu adipeux chez l'homme, à savoir la transformation du tissu adipeux blanc, tissu de stockage d'énergie, en un phénotype proche du tissu adipeux brun (tissus adipeux 'beige'). Ces données suggèrent donc un rôle clé du coactivateur SRC-1 dans les mécanismes de dépense énergétique en modulant les effets moléculaires connus mais encore largement inexplicables de l'œstradiol. De ce fait, cette étude ouvre clairement des axes de recherches originales aux perspectives thérapeutiques potentiellement innovantes.

Notre but est maintenant d'essayer de mieux cerner le potentiel thérapeutique de cette famille de protéines en identifiant de nouvelles classes de petites molécules susceptibles de moduler leurs activités. Du fait de leur rôle central dans les processus de contrôle des mécanismes transcriptionnels et de leur implication grandissante dans l'étiologie de maladies humaines complexes (cancer, maladies cardiovasculaires et métaboliques), les corégulateurs représentent donc des cibles moléculaires, qui bien qu'encore peu étudiés, sont néanmoins dotés d'un intérêt thérapeutique élevé.

Sur les bases de ces travaux non publiés, nous avons engagé une collaboration étroite avec une première équipe spécialisée dans le brunissage des adipocytes (équipe du Dr AMRI, IBV, Nice) et une autre équipe reconnue dans l'étude du rôle métabolique de l'œstradiol *in vivo* (équipe du Dr Gourdy, I2MC Toulouse). Un projet de type ANR est en cours d'écriture pour une demande de financement prévue en 2018

Globalement, l'allocation de recherche SFD-Ypsomed (2014-15) a donc représenté un élément financier clé me permettant de réactiver mes activités de recherche suite à mon recrutement au CNRS (2012) et à mon retour des USA qui en a suivi (2013).

PRESENTATIONS AU CONGRES ET INVITATIONS

✓ **Hôpital Le Kremlin Bicêtre (UMR-S 1185)**. Invitation par le Dr Marc Lombes le 04 avril 2014. « Dissecting the Role of Nuclear Receptor Coactivators in Metabolic Diseases »

✓ **Congres SFD 2015**- Bordeaux 24/03-27/03. « **Dissection du rôle du coactivateur SRC-1 dans l'obésité et le diabète de type 2** »-Poster présenté à l'oral.

✓ **Congres SFD 2017**- Lille 28/03-31/03. « **Importance du coactivateur SRC-1 dans l'obésité et le diabète de type 2** »-Présentation oral.