

## ALLOCATION SFD 2015 – Hervé Guillou (INRA Toulouse, ToxAlim)

### Fonction hépatocytaire d'une cible thérapeutique dans le diabète de type II et la stéatohépatite: l'isoforme $\beta$ des PPARs

**Durée: 18 mois - Montant du financement: 25 000 euros**

#### Résumé du projet

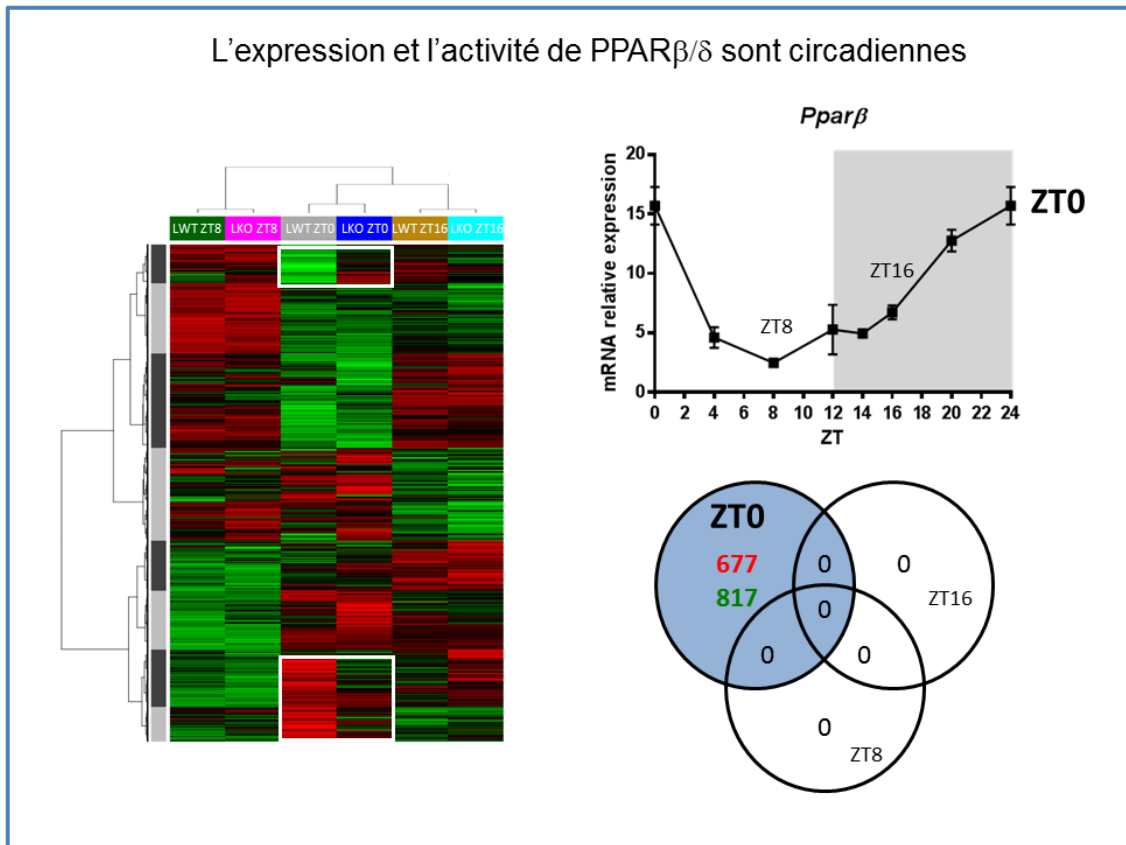
Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydase (PPARs) sont des facteurs de transcriptions impliqués dans l'homéostasie des lipides. Il existe 3 isotypes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) de ces récepteurs nucléaires qui agissent comme senseur d'acides gras et de molécules dérivés dans différents tissus. Leur activité participe à orchestrer différentes régulations transcriptionnelles d'importances physiologiques. L'isotype  $\alpha$  est principalement exprimée dans le foie et régule l'expression de gènes codant pour des protéines importantes pour l'oxydation des lipides et la régulation systémique du métabolisme par FGF21. PPAR $\alpha$  est aussi la cible pharmacologique des molécules hypolipémiantes de la famille des fibrates. L'isotype  $\beta$  présente une expression ubiquitaire mais ses fonctions dans l'hépatocyte sont méconnues.

Récemment, un agoniste mixte (GFT505) des isotypes  $\alpha$  et  $\beta$  de PPARs a été développé. Cette molécule exerce des effets protecteurs vis-à-vis du Diabète de type II et des atteintes hépatiques. Aussi, le GFT505 est actuellement en essai clinique pour ses effets thérapeutiques contre la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Cependant, dans le foie, les mécanismes hépatoprotecteurs dépendants de PPAR $\beta$  restent inexpliqués. Seule une étude récente indique l'importance du récepteur dans le contrôle circadien de la lipogenèse hépatique et l'établissement d'un dialogue avec le muscle dépendant de la rythmicité de cette synthèse lipidique.

Notre équipe a développé et étudié un modèle murin présentant une invalidation hépato-spécifique de PPAR $\beta$  qui nous a permis de mesurer l'importance du récepteur lors de différentes situations physiologiques et physiopathologiques. Nos résultats préliminaires indiquent notamment que la NASH inhibe l'expression et l'activité de PPAR $\beta$ . L'objectif de ce projet sera de mieux comprendre quelles sont les voies moléculaires affectées par PPAR $\beta$  dans l'hépatocyte. Cela offrira des perspectives de compréhension de la participation éventuelle de ces voies aux bénéfices des thérapies ciblant PPAR $\beta$  dans le Diabète de type II et les pathologies associées telles que la NASH.

## Principaux résultats obtenus

Nous avons montré que l'expression de PPAR $\beta$  hépatocytaire est circadienne et atteint son maximum d'expression à ZT0, en fin de phase nocturne. En analysant le transcriptome des souris de type sauvage (hep+/+) et des souris transgéniques, déficientes pour la forme hépatocytaire de PPAR $\beta$  (hep-/-) à différents moments de la journée, nous avons mis en évidence que l'activité du récepteur est circadienne.

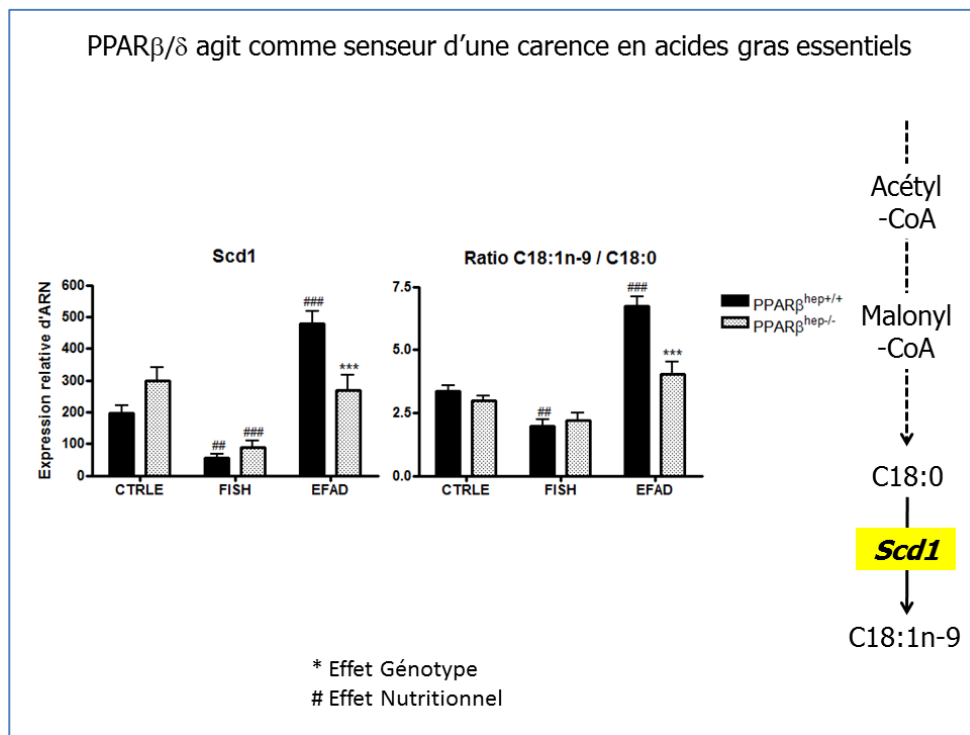


Puis, nous avons utilisé une approche pharmacologique qui nous a permis d'identifier les gènes sensibles à un agoniste pharmacologique de PPAR $\beta$  (GW 501516). De façon intéressante, nous avons mis en évidence que beaucoup des gènes cibles de PPAR $\beta$  sont aussi des gènes qui répondent à l'activation de PPAR $\alpha$ . Nous avons aussi mis en évidence que PPAR $\beta$  contrôle de plusieurs gènes de la biosynthèse des acides gras insaturés.

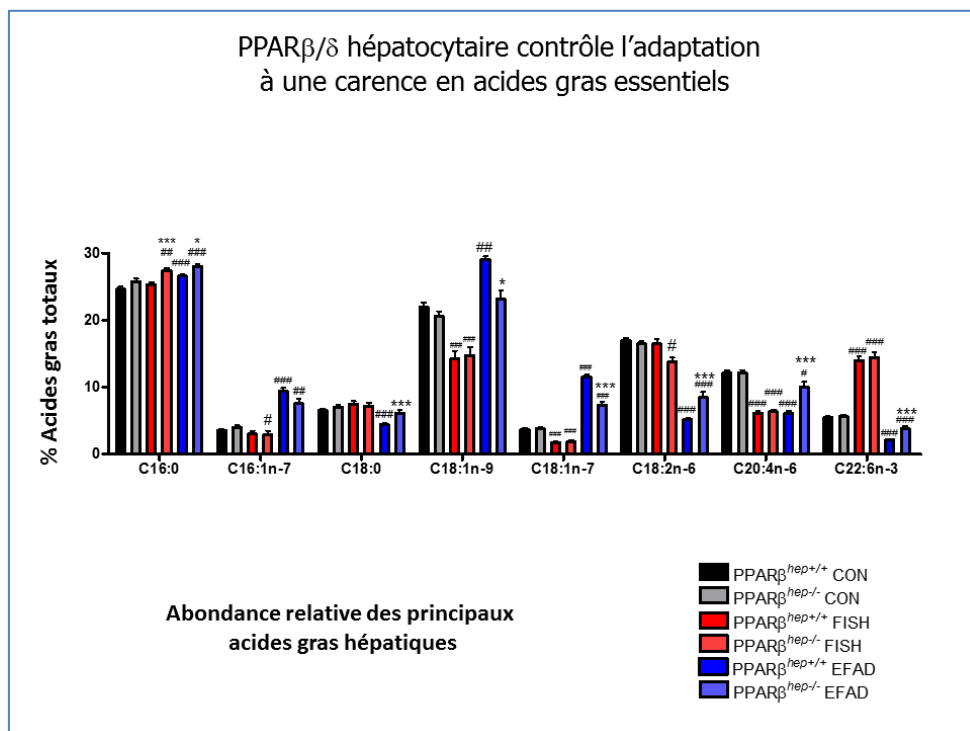
Aussi, nous avons ensuite tester la possibilité d'un rôle de PPAR $\beta$  dans la régulation nutritionnelle des gènes de l'homéostasie des acides gras insaturés. Pour cela nous avons exposé des souris de type sauvage (hep+/+) ou transgénique (hep-/-) à différents régimes : témoin équilibré en acides gras insaturés (CTRL), riches en acides gras insaturés (FISH) et carencé en acides gras insaturés (EFAD). Ici, nous montrons le résultat obtenu sur une enzyme limitante de la biosynthèse des acides gras mono-insaturés : SCD1 ou Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1).

Nous observons une répression de SCD1 en réponse au régime riche en acides gras polyinsaturés (FISH) dans les deux groupes de souris. Cette répression est indépendante de PPAR $\beta$ . Nous observons une augmentation de SCD1 en réponse à une déficience en acides gras essentiels chez les souris hep+/+. Par contre cette augmentation ne se produit pas chez les souris hep-/-. Cela se traduit par un changement de la composition tissulaire en acides gras et une déficience en acide

oléique. Aussi, PPAR $\beta$  est essentiel à la réponse transcriptionnelle qui permet au foie de maintenir l'homéostasie des acides gras insaturés. Ce récepteur aux acides gras agit comme un senseur de la carence en acides gras insaturés alimentaires.



Enfin, en analysant l'abondance relative de l'ensemble des espèces moléculaires d'acides gras il est clair qu'en l'absence d'acides gras insaturés, l'absence de PPAR $\beta$  a des conséquences majeures sur l'ensemble du profil d'acides gras du foie.



## Conclusions et perspectives :

Nous sommes actuellement en cours de finalisation de ce projet. Le rôle de PPAR $\beta$  dans le contrôle du maintien de l'activité de PPAR $\alpha$  et de l'homéostasie des acides gras insaturés explique sans doute son importance dans les atteintes hépatiques telles que la NASH.

Nous sommes également en train de mesurer son importance dans le diabète et l'obésité induite par un régime hyperlipidique.

Le projet a donné lieu à plusieurs communications en congrès remerciant la SFD.

- Guillou *et al.* Congrès de Génomique fonctionnelle du foie Montpellier 2016.
- Montagner *et al.* Société Française de Nutrition – Montpellier 2016
- Montagner *et al.* Société Francophone du Diabète – Lille 2017
- Montagner *et al.* EMBO meeting – Palma de Majorque 2017

Plusieurs jeunes chercheurs ont travaillé sur ce projet et bénéficié de cette aide de la SFD : Géraldine Michel (M2Pro 2015, Mention TB) et Alain Marrot (Ingénieur du CNAM 2016-2017). Alexandra Montagner à l'origine de ce projet durant son post-doctorat à l'INRA (2011-2016) est admissible comme CR1 à l'INSERM en 2017 dans l'équipe des Pr Pierre Gourdy et Jean-François Arnal (INSERM, I2MC, Toulouse) qu'elle a rejoint en Septembre 2016.