



action protectrice de l'autophagie en cas de toxicité secondaire à l'inhibition du protéasome est due à une élimination accrue des protéines et non pas à une augmentation de la clairance des mitochondries (éliminant ainsi la libération de molécules pro-apoptotiques).

Perspectives : stimuler l'autophagie pour éviter la neurodégénérescence

Chez l'homme l'autophagie induite dans les maladies neurodégénératives n'est malheureusement pas suffisante pour assurer l'élimination totale des agrégats. Alors pourquoi ne pas administrer un agent stimulateur de l'autophagie dès l'apparition des premiers symptômes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer ? Une telle stratégie neuroprotectrice peut paraître séduisante mais il faut prendre en considération qu'une stimulation exces-

sive de l'autophagie peut aussi entraîner la mort de la cellule, nommée mort cellulaire de type II ou autophagique. En effet, une activation excessive de l'autophagie visant à éliminer les agrégats de protéines anormales pourrait aboutir à une dégradation incontrôlée affectant des composants cellulaires essentiels à la survie cellulaire. ♦

Autophagy as a proteasomal substitute

REMERCIEMENTS

Le travail de notre laboratoire sur l'autophagie est soutenu par le subside 3100A0-113925 du Fonds national suisse.

RÉFÉRENCES

1. Andermarcher E, Bossis G, Farras R, et al. La dégradation protéasomique : de l'adressage des protéines aux nouvelles perspectives thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 141-9.
2. Pickart CM. Back to the future with ubiquitin. *Cell* 2004 ; 116 : 181-90.
3. Codogno P. Les gènes ATG et la macro-autophagie. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 734-6.
4. Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 2000 ; 290 : 1717-21.
5. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004 ; 10 (suppl) : S10-7.
6. Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006 ; 441 : 885-9.
7. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 2006 ; 441 : 880-4.
8. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 24131-45.
9. Rubinsztein DC. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature* 2006 ; 443 : 780-4.
10. Pandey UB, Nie Z, Batlevi Y, et al. HDAC6 rescues neurodegeneration and provides an essential link between autophagy and the UPS. *Nature* 2007 ; 447 : 859-63.

NOUVELLE

Le diabète est tombé sur un os...

Cyrille B. Confavreux, Mathieu Ferron

HHSC 1614, Department of Genetics and Development, Columbia University, New York, NY 10032 États-Unis. cc2794@columbia.edu

► Outre ses fonctions mécaniques et son rôle dans l'homéostasie du calcium, le tissu osseux sécrète une hormone, l'ostéocalcine, impliquée dans la régulation du métabolisme énergétique [1].

Que l'obésité protège de l'ostéoporose et que l'anorexie la favorise suggère depuis longtemps l'existence d'un lien entre les métabolismes osseux et énergétique. De même, les souris *ob/ob* qui sont hyperphagiques et obèses par absence de leptine, hormone sécrétée par les adipocytes, ont une masse osseuse élevée [2, 3]. Une première série d'expériences a démontré que la leptine stimulait le système nerveux sympathique *via* les neurones hypothalamiques et freinait l'activité des ostéoblastes, cellules responsables de la formation

osseuse et exprimant des récepteurs β 2-adrénergiques [4]. Cette découverte de la régulation centrale de la masse osseuse a



établi l'existence d'un lien hormonal entre tissu adipeux et tissu osseux [5]. Comme la physiologie endocrinienne repose sur l'existence de boucles de rétrocontrôle, ces résultats suggéraient que les ostéoblastes pouvaient, à leur tour, sécréter des molécules régulant le métabolisme énergétique. La recherche de telles hormones a reposé sur une approche génétique. Très peu de gènes sont spécifiquement exprimés dans les ostéoblastes. L'un d'eux, *Esp* (*Ptprv*), code pour une phosphatase exprimée uniquement dans les ostéoblastes et les cellules de Sertoli. Sa fonction a été étudiée chez la souris après l'inactivation du gène soit dans toutes les cellules soit ciblée seulement dans les ostéoblastes [6].

Phénotype des souris $Esp^{-/-}$

Les souris $Esp^{-/-}$ ont une mortalité périnatale anormalement élevée qui n'est pas liée à des anomalies squelettiques mais à une hypoglycémie sévère présente dès la naissance avant toute ingestion de lait. Par la suite, la glycémie reste basse et s'accompagne d'une hyperinsulinémie. Les tests de tolérance au glucose et de sécrétion d'insuline après stimulation au glucose ont montré une augmentation considérable de la sécrétion d'insuline et de la tolérance au glucose des souris $Esp^{-/-}$. L'analyse histologique du pancréas a révélé une augmentation de la taille et du nombre des îlots de Langerhans, ainsi que de la prolifération des cellules β . Les souris $Esp^{-/-}$ sont aussi plus sensibles à l'insuline tout en ayant une masse adipeuse viscérale diminuée. Cette sensibilité à l'insuline, vérifiée de multiples manières, est paradoxale car l'augmentation de la sécrétion entraîne habituellement une baisse de la sensibilité à l'insuline. Ces résultats suggèrent une action indirecte, *via* la régulation par ESP d'une molécule sécrétée par les ostéoblastes.

Les ostéoblastes sécrètent l'ostéocalcine, une hormone active sur le métabolisme énergétique

La coculture d'ostéoblastes matures sauvages et d'îlots de Langerhans augmente de 40 % l'expression d'insuline

par les cellules β , tandis que des cellules proches des ostéoblastes telles que les fibroblastes n'ont pas d'effet. L'utilisation d'ostéoblastes $Esp^{-/-}$ matures accroît encore cet effet de stimulation de la sécrétion d'insuline. L'expression du glucagon (par les cellules α des îlots de Langerhans) n'est pas modifiée. Selon le même schéma, la coculture d'adipocytes et d'ostéoblastes entraîne une stimulation de l'adiponectine, deux fois plus importante lorsque les ostéoblastes proviennent de souris $Esp^{-/-}$ que de souris sauvages. Des résultats similaires ont été obtenus en cultivant des îlots de Langerhans ou des adipocytes en présence de milieux conditionnés par des ostéoblastes $Esp^{-/-}$ et sauvages confirmant que les ostéoblastes sécrètent une hormone active sur le métabolisme énergétique.

Une protéine spécifique des ostéoblastes matures et susceptible de jouer ce rôle était l'ostéocalcine car il avait été noté que les souris $Ocn^{-/-}$, déficientes en ostéocalcine, avaient une augmentation de leur graisse viscérale. Elles ont un phénotype en miroir de celui des souris $Esp^{-/-}$ avec, comparativement aux souris sauvages, une glycémie à jeun plus élevée, une hypoinsulinémie, une détérioration de leur tolérance au glucose, de leur sensibilité à l'insuline et de leurs dépenses énergétiques. L'histologie et l'expression génique ont confirmé ce profil métabolique. En coculture, les

ostéoblastes $Ocn^{-/-}$ ou les ostéoblastes immatures sont incapables d'augmenter l'expression d'insuline ou d'adiponectine par les cellules β ou les adipocytes respectivement. L'expression de ces hormones était en revanche augmentée si l'on remplaçait dans la coculture les ostéoblastes par des cellules COS produisant de l'ostéocalcine, et si les cultures d'îlots ou d'adipocytes étaient traitées par de l'ostéocalcine recombinante non carboxylée.

L'ablation d'un allèle $d'Ocn$ chez des souris $Esp^{-/-}$ a normalisé leur phénotype confirmant qu'ESP et ostéocalcine appartenaient à une même voie génétique.

L'ostéocalcine module l'insulinosensibilité *via* l'adiponectine

Parmi les différentes adipokines connues, seule l'expression et le taux circulant d'adiponectine étaient augmentés chez les souris $Esp^{-/-}$ et diminués chez les $Ocn^{-/-}$. Chez les souris $Ocn^{+/-} Adn^{+/-}$, il existait une baisse importante de l'adiponectine sérique et de l'insulinosensibilité tandis que glycémie, insulinémie et insulinosécrétion étaient normales. L'insulinosensibilité serait donc au moins en partie régulée par l'adiponectine.

Perspectives cliniques

L'action de l'ostéocalcine sur l'équilibre glycémique est la première démonstration de l'impact du tissu osseux sur la régulation du métabolisme énergétique. Bénéfique simultanément sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité sans prise de poids associée, cette régulation apparaît tout à fait innovante. Elle ouvre un nouveau champ dans la compréhension de la physiopathologie du métabolisme énergétique.

La carboxylation est un point de contrôle de l'action de l'ostéocalcine. Elle consiste en l'ajout post-traductionnel de résidu *Gla*, une réaction contrôlée par des enzymes vitamine K-dépendantes [7]. La forme non carboxylée est efficace en coculture et plus élevée chez les souris $Esp^{-/-}$. ESP augmenterait la carboxyla-

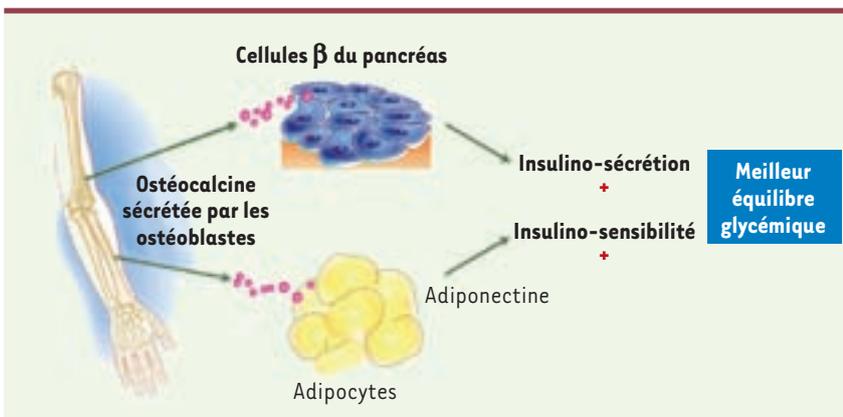


Figure 1. L'ostéocalcine, hormone osseuse, régule le métabolisme énergétique en agissant simultanément sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité.



tion de l'ostéocalcine. L'inhibition de la carboxylation par un traitement anti-vitamine K expliquerait en clinique la survenue d'hypoglycémies sous warfarine [8]. Expérimentalement, l'hyperexpression d'*Esp* dans les ostéoblastes a montré une détérioration de la tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline, du taux d'adiponectine, de la taille et du nombre des îlots β . À l'inverse, lors de tentatives d'induction d'une obésité par l'aurothiogluucose ou par un régime riche en graisses, les souris *Esp*^{-/-} ont été protégées de l'obésité et de l'intolérance au glucose. Ces résultats soulèvent de nombreuses autres questions comme l'effet de l'ostéocalcine sur la prévention de l'obésité et du diabète chez des souris sauvages ou chez l'homme. L'observation de taux

sériques d'ostéocalcine bas chez les diabétiques de type II, s'améliorant avec le contrôle de la glycémie, invite à l'optimisme [9]. ♦

Bone favors glucose handling

REMERCIEMENTS

Travail réalisé avec le soutien de la Société Française de Rhumatologie (SFR), de l'Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC), du Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) et de la Philippe Foundation Inc.

RÉFÉRENCES

1. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-69.
2. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
3. Clément K, Karsenty G. Contrôle neural du remodelage osseux : le rôle crucial de la leptine. *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 681-2.
4. Elefteriou F, Ducy P. Le gros arbre qui cachait la forêt. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 391-3.
5. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006; 4: 341-8.
6. Dacquin R, Mee PJ, Kawaguchi J, et al. Knock-in of nuclear localised beta-galactosidase reveals that the tyrosine phosphatase Ptpmv is specifically expressed in cells of the bone collar. *Dev Dyn* 2004; 229: 826-34.
7. Benzakour O, Gely A, Lara R, Coronas V. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S : Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM. *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 826-33.
8. Gerich JE. Hypoglycemia. In: DeGroot LJ, Jameson JL, de Kretser D, eds. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006 : 1203-29.
9. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 107-11.

NOUVELLE

Cliver les ARN du soi donne du punch à la réponse innée antivirale

Catherine Bisbal

EA4202-Inserm ERI25 Muscle et Pathologies, CHU Arnaud de Villeneuve, 371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. Catherine.Bisbal@igh.cnrs.fr

► Lors d'une infection virale, la réponse immunitaire innée est essentielle à la survie cellulaire. Elle permet la production de nombreuses cytokines dont les interférons de type I : IFN α/β . L'IFN, identifié il y a 50 ans, joue un rôle central dans la réponse antivirale [1]. D'une part en induisant de façon transcriptionnelle de nombreux gènes qui régulent la synthèse des protéines ou l'apoptose (PKR : *double-stranded-RNA-dependent protein kinase R*, Mx, 2-5A-synthétase), et, d'autre part, en faisant le lien avec la réponse immunitaire adaptative en augmentant par exemple la maturation des cellules dendritiques [2].

La réponse innée à l'infection virale

La réponse innée repose sur la détection précoce du matériel viral (PAMP :

pathogen associated molecular patterns) comme les ARN simple brin ou double brin provenant du génome viral ou des intermédiaires de réplication des virus. Cette reconnaissance se fait via des récepteurs spécifiques (PRR : *pattern recognition receptors*) dont la famille des TLR (*Toll-like receptors*), de localisation extracellulaire et endosomale [3, 4]. La reconnaissance des acides nucléiques viraux par TLR3 (ARN double brin, db), TLR7 et 8 (ARN simple brin, sb), TLR9 (ADN) conduit à la production d'IFN de type I. Récemment, une autre famille de PRR capable de reconnaître les ARN viraux a été identifiée, la famille des RLH (*RIG-1-like helicase*) dont RIG-1 (*retinoic acid-inducible gene 1*) et MAD5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) qui

sont ubiquitaires et de localisation cytoplasmique. Ces protéines contiennent des domaines de recrutement et d'activation des caspases (CARD) à leur extrémité amino-terminale et des domaines RNA hélicases (DEXD/H box) à leur extrémité carboxy-terminale. RIG-1 et MAD5 interagissent avec une autre protéine CARD, ancrée dans la membrane mitochondriale : IPS-1 (*interferon β promoter stimulator protein-1*). Cette reconnaissance permet, via l'activation des facteurs de transcription IRF 3 et 7 (*interferon regulatory factor 3* et 7) et NF- κ B (*nuclear factor κ B*), la production de cytokines dont l'IFN de type I (13 sous types d'IFN α et un IFN β chez l'homme) qui peut être produit par tous les types cellulaires.