

Prix Spécial du Jury SFD 2014

Thème de recherche : « *Système endocannabinoïde et obésité : Le blocage des récepteurs aux endocannabinoïdes 1 (CB1R) du tissu adipeux comme stratégie pour diminuer l'activité lipolytique et améliorer la résistance à l'insuline chez la souris obèse* ».

Rappel des objectifs :

L'obésité est associée à une hyperactivation du système endocannabinoïde (SEC) qui se traduit par une surproduction d'endocannabinoïdes et une hyperactivation des récepteurs aux endocannabinoïdes 1 (CB1R) dans le cerveau et certains tissus périphériques. S'il est bien démontré que l'activation des CB1R centraux conduit à une augmentation de la prise alimentaire et à une prise de poids, le rôle du SEC dans les autres tissus, et en particulier le tissu adipeux, est beaucoup moins connu. Pourtant le tissu adipeux joue un rôle central dans la physiopathologie du syndrome métabolique. En effet, l'augmentation du flux d'acides gras consécutive à une dérégulation du contrôle de la lipolyse peut conduire à des dépôts ectopiques de lipides susceptibles d'altérer le métabolisme glucido-lipidique dans des tissus tels que le foie, le muscle et le pancréas.

Les objectifs de cette étude sont 1) d'une part de démontrer que l'activation du SEC dans le tissu adipeux est associée à une stimulation de la lipolyse en précisant les mécanismes et 2) d'autre part de proposer une stratégie visant à contrer ces effets grâce à l'utilisation de nouvelles molécules à action périphérique capables d'antagoniser les CB1R.

Principales avancées du travail de recherche :

1) Conséquences métaboliques de l'activation du SEC :

- Des expérimentations in vivo menées sur des souris minces ont consisté à activer le SEC soit par une administration aiguë d'endocannabinoïdes (anandamide) soit par l'utilisation d'un inhibiteur (JZL195) des enzymes de dégradation des endocannabinoïdes, FAAH et MAGL. Dans les deux cas, nous avons montré que l'activation du SEC stimule la lipolyse adipocytaire dans des conditions d'insulinémie élevée uniquement (jeûne de courte durée ou après une charge en glucose/insuline).
- L'utilisation de souris CB1R KO a permis de préciser que le mécanisme d'activation implique les CB1R.
- L'activation du SEC s'accompagne d'une diminution de l'activité de la voie de signalisation Akt-dépendante et d'une stimulation de l'activité LHS suggérant une altération de la voie insulinique à l'origine de l'augmentation de la libération de glycérol et d'acides gras libres.
- A l'inverse, lorsque les souris sont soumises à un jeûne de longue durée de 24h, la stimulation du SEC s'accompagne cette fois d'une diminution de la lipolyse suggérant qu'en absence d'insuline, l'activation des CB1R favoriserait le stockage des lipides.
- L'utilisation d'un modèle in vitro d'explants de tissus adipeux de rats en culture a permis de confirmer que l'activation des CB1R par l'anandamide diminue l'action anti-lipolytique de l'insuline.

2) Développement de nouvelles molécules à action périphérique capables d'antagoniser les CB1R.

Une collaboration avec l' EA1155 "Drug Discovery-Immuno-Cancérologie" de la Faculté de Pharmacie de Nantes a été mise en place pour tenter de développer de nouveaux antagonistes CB1R à action périphérique. Un modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity

Relationships) établi à partir des données concernant les interactions Récepteur/Rimonabant a été utilisé pour sélectionner des molécules candidates dans une chimiothèque. Plusieurs modèles structuraux ont été retenus et les molécules correspondantes synthétisées par le laboratoire de chimie organique. A la suite de tests préliminaires in vitro et in vivo menés sur plusieurs molécules candidates, la molécule JM-00266 a été retenue pour ses propriétés pharmacologiques et biologiques intéressantes.

- Une demande de brevet concernant JM-00266 a été déposée auprès de l'INPI le 25 septembre 2015 sous la référence 1559067.

- Les effets biologiques du blocage des CB1R périphériques par JM-00266 sont actuellement en cours d'étude sur des modèles de souris obèses.

Conclusion

L'ensemble de ces résultats suggère que dans une situation où le tonus endocannabinoïde est élevé comme c'est le cas au cours de l'obésité, l'hyperactivation des récepteurs CB1R pourrait s'accompagner d'une dérégulation de la lipolyse adipocytaire en altérant la voie de signalisation insulinique et conduire à une libération excessive d'acides gras libres néfaste pour l'organisme.

Nous espérons mettre en évidence que l'inactivation du système endocannabinoïde par le blocage des CB1R du tissu adipeux constitue une piste thérapeutique pour améliorer l'insulino-résistance et les dyslipidémies associées à l'obésité.

Publications et présentations

T. Muller, S. Troy-Fioramonti, L. Demizieux, J. Gresti, B., M. Bouam, Vergès and P. Degrace (2014) Activation of adipose tissue cannabinoid receptors 1 (CB1R) alters antilipolytic action of insulin and increases lipolysis in mice. 82nd European Atherosclerosis Society (EAS) Congress May 2014, Madrid, Spain. (Affichée)

T. Muller, S. Troy-Fioramonti, L. Demizieux, J. Gresti, B., M. Bouam, Vergès and P. Degrace (2014) Activation of adipose tissue cannabinoid receptors 1 (CB1R) alters antilipolytic action of insulin and increases lipolysis in mice. 24th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS) July 2014, Baveno, Italy. (Affichée)

T. Muller, S. Troy-Fioramonti, L. Demizieux, J. Gresti, B., M. Bouam, Vergès and P. Degrace (2014) Activation of adipose tissue cannabinoid receptors 1 (CB1R) alters antilipolytic action of insulin and increases lipolysis in mice. European Association for the Study of Diabetes Society (EASD) September 2014, Vienna, Austria. (Affichée-commentée)

T. Muller, L. Demizieux, S. Troy-Fioramonti, J. Gresti, J-P Pais de Barros, H. Berger, B. Vergès and P. Degrace (2017) Overactivation of the encannabinoid system alters the antilipolytic action of insulin in mouse adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab. (E-00374-2016, en révision).