

Le récepteur hypothalamique TGR5 des acides biliaires : une cible thérapeutique pour lutter contre l'obésité ?

Valérie S. Fénelon, Daniela Cota

Université de Bordeaux, Inserm U1215, Neurocentre Magendie, Bordeaux, France

valerie.fenelon@inserm.fr ; daniela.cota@inserm.fr

Les acides biliaires sont produits par dégradation du cholestérol dans le foie et, après conjugaison et stockage dans la vésicule biliaire, ils sont libérés dans le duodénum après un repas. Par leur action détergente, ils permettent l'absorption intestinale des lipides. Ils sont ensuite réabsorbés dans l'iléon, retournent au foie par le système porte et sont captés par les hépatocytes. Néanmoins, une partie de ces acides biliaires se retrouve dans la circulation générale en faible concentration. Ainsi, ils agissent aussi comme des molécules de signalisation de type hormonal en se liant à des récepteurs nucléaires de type FXR (*farnesoid X receptor*) et à des récepteurs membranaires de type TGR5 (*Takeda G protein-coupled receptor 5*) dans des organes périphériques comme le foie, l'intestin, le pancréas, le tissu adipeux et les muscles [1]. Par exemple, l'activation des FXR des hépatocytes par les acides biliaires inhibe leur propre synthèse par un mécanisme de rétroaction négative, tandis que l'activation des TGR5 des cellules β du pancréas augmente la libération d'insuline et participe ainsi à l'homéostasie glucidique [1]. Chez la souris, une

supplémentation en acides biliaires lors d'un régime riche en graisses prévient le développement de l'obésité en augmentant la dépense énergétique [2]. En effet, l'activation des TGR5 du tissu adipeux brun induit la production d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), qui favorise l'activité de l'enzyme de conversion de la thyroxine en triiodothyronine, l'iodothyronine déiodinase de type 2, favorisant ainsi la thermogénèse [2]. Face à cet effet périphérique bénéfique des acides biliaires sur l'obésité, nous nous sommes demandé si les acides biliaires pouvaient aussi avoir un effet favorable en agissant sur les circuits hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire, la dépense énergétique et les réponses métaboliques de l'ensemble du corps [3]. En effet, les acides biliaires sont présents dans le cerveau et leur taux y est corrélé avec celui de la circulation sanguine [4]. On sait, d'autre part, que TGR5 est exprimé dans l'hypothalamus des rongeurs [5]. En utilisant des approches pharmacologiques et génétiques associées à une caractérisation comportementale et métabolique, nous avons révélé un rôle insoupçonné des récepteurs TGR5 hypothalamiques dans le contrôle du poids corporel en situation d'induction d'obésité par l'alimentation [6].

Nous avons d'abord évalué l'impact de l'obésité sur les taux d'acides biliaires en montrant, dans l'hypothalamus de souris rendues obèses par un régime alimentaire riche en lipides, la diminution du taux de certains acides biliaires agonistes puissants de TGR5. De plus, l'expression des transporteurs des acides biliaires et de TGR5 dans l'hypothalamus, qui normalement est modifiée après un repas, ne l'est plus chez l'animal obèse.

Nous avons ensuite injecté un agoniste synthétique spécifique de TGR5, le *3-(2-chlorophenyl)-N-(4-chlorophenyl)-N, 5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide* (CCDC), dans les ventricules latéraux du cerveau chez les souris obèses. Après avoir vérifié

que le CCDC ainsi injecté diffusait dans l'hypothalamus mais n'était pas présent dans la circulation générale, nous avons montré qu'une injection unique de CCDC diminue la prise alimentaire et la prise de poids chez ces souris. Les mêmes résultats ont été obtenus après l'injection intracérébroventriculaire d'un mélange d'acides biliaires connus pour activer TGR5, ou après l'injection de CCDC directement dans l'hypothalamus. Nous avons également montré que l'administration intracérébroventriculaire continue de CCDC (par une mini-pompe osmotique) pendant 4 semaines chez les souris obèses diminue leur prise de poids, leur prise alimentaire et leur masse grasse, et augmente leur sensibilité à l'insuline. Nous avons ensuite évalué, par calorimétrie indirecte, la dépense énergétique des souris traitées avec le CCDC qui n'avaient pas encore de variation significative de leur poids. Nous avons ainsi montré que la dépense énergétique de ces souris est augmentée, sans modification de leur activité locomotrice. Comme l'activation de cibles périphériques par les acides biliaires augmente la dépense énergétique [2], nous avons vérifié que l'administration continue de CCDC ne modifiait ni les types d'acides biliaires présents dans le sang, ni leurs taux plasmatiques. Comment pouvait-on alors expliquer l'augmentation de la dépense énergétique chez ces souris ? Nous avons constaté que l'effet du CCDC sur la dépense énergétique des souris obèses n'était plus observé quand on maintenait les souris dans des conditions de neutralité thermique¹, ce qui suggérait la possibilité que cet effet passe par une activation du système nerveux sympathique. Nous avons alors réalisé une sympathectomie chimique par des injections intrapéritonéales de 6-hydroxydopamine chez des souris obèses qui, une semaine plus tard, ont reçu l'injection continue de CCDC pendant 4 semaines. Dans ces conditions, les effets favorables du CCDC sur

¹ Les souris étaient hébergées à 33°C. Dans ces conditions, le système nerveux sympathique n'est plus engagé pour le maintien de la température corporelle.

la prise de poids, la prise alimentaire et la masse grasse des souris obèses n'étaient plus observés. L'activation centrale du récepteur TGR5 a donc un effet bénéfique sur l'obésité en stimulant le système nerveux sympathique (**Figure 1A**).

Enfin, pour démontrer le rôle de TGR5 dans la pathogenèse de l'obésité, nous avons réduit son expression dans l'hypothalamus en injectant de manière stéréotaxique, à des souris transgéniques dont le gène codant TGR5 est flanqué de sites de recombinaison pour l'enzyme cre-recombinase (cre), un virus adéno-associé (AAV) contenant le gène *cre*. Nous avons vérifié que cette stratégie ciblait les neurones mais pas les astrocytes ni la microglie, et qu'elle entraînait une diminution de plus de 50 % de l'expression de l'ARN messager codant TGR5 spécifiquement dans l'hypothalamus. Quand des souris, dont l'expression de TGR5 a été diminuée dans l'hypothalamus par cette stratégie virale, sont soumises à un régime riche en graisses, elles prennent plus de poids, accumulent plus de graisse, et consomment plus d'aliments que les souris témoins ayant reçu l'injection d'un virus ne contenant pas le gène *cre*. Les mêmes résultats sont obtenus quand cette stratégie virale diminuant l'expression de TGR5 est appliquée à des souris déjà obèses. La perte des récepteurs TGR5 hypothalamiques promeut donc l'obésité due à un régime alimentaire riche en graisses, et l'aggrave quand elle est déjà installée. Nous avons pu montrer que cette aggravation est due à une moindre activité du système nerveux sympathique (**Figure 1B**).

Nos résultats montrent donc que les récepteurs hypothalamiques TGR5 des acides biliaires jouent un rôle crucial dans le contrôle du poids corporel dans des conditions obésogènes en modulant l'activité du système nerveux sympathique. Cette étude permet désormais d'ajouter une action centrale des acides biliaires à leur action périphérique, déjà connue, pour expliquer les effets bénéfiques des traitements

pharmacologiques ciblant TGR5 sur l'obésité. Il reste maintenant à déterminer les populations neuronales hypothalamiques qui sont à l'origine de l'effet bénéfique de la stimulation centrale de TGR5 sur la balance énergétique. En combinant des approches neuroanatomiques et moléculaires, nous avons pu montrer que des neurones hypothalamiques glutamatergiques ou GABAergiques exprimant TGR5 pourraient être impliqués dans cet effet. L'équipe dirigée par K. Schoonjans (EPFL, Suisse) a récemment montré que l'administration périphérique d'un agoniste de TGR5 à des souris diminue leur consommation d'aliments ainsi que l'activité des neurones hypothalamiques exprimant la protéine AgRP (*Agouti related peptide*), connus pour stimuler la prise alimentaire, un effet nécessitant l'expression de TGR5 par ces neurones [7]. Ainsi les acides biliaires sécrétés lors d'un repas équilibré peuvent atteindre le cerveau et activer une boucle de rétroaction négative qui contrôle la satiété *via* leur récepteur TGR5. Il reste à déterminer si les neurones produisant AgRP qui expriment TGR5 font aussi partie du circuit hypothalamique permettant de contrecarrer l'obésité dans notre modèle murin. Ces études pré-cliniques sont importantes car chez les personnes obèses, le taux plasmatique des acides biliaires est plus faible que chez les personnes non-obèses et il se normalise dans un délai d'un mois après une chirurgie bariatrique de dérivation gastrique par la technique « Roux-en-Y » [8]. Les résultats de nombreuses études pré-cliniques et cliniques semblent indiquer que les acides biliaires sont un des acteurs majeurs sous-tendant les effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique [9], qui est l'option thérapeutique la plus efficace pour obtenir et maintenir à long terme une réduction du poids corporel et une rémission d'un diabète de type II chez les personnes obèses [10]. Or la chirurgie bariatrique ne peut pas être proposée en routine car elle est invasive, coûteuse, réservée à l'obésité sévère, et entraîne des effets secondaires. Il

est donc aujourd'hui nécessaire de comprendre les mécanismes biologiques sous-tendant les effets bénéfiques de la restauration des taux d'acides biliaires après chirurgie bariatrique afin de proposer aux personnes obèses de nouvelles thérapies moins invasives.

Titre en anglais :

Hypothalamic bile acid-TGR5 signaling: a therapeutic target in the fight against obesity?

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

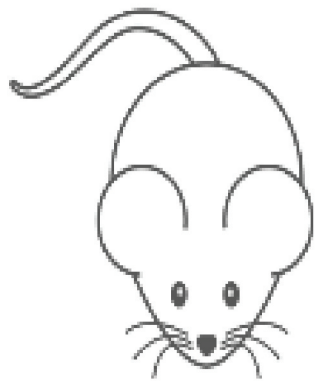
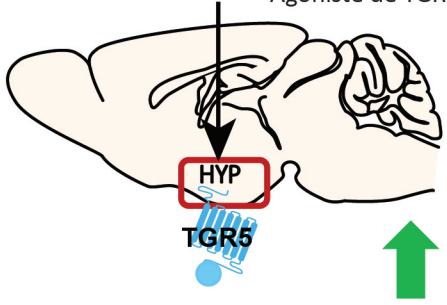
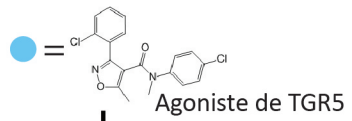
Références

1. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, *et al.* Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev* 2021 ; 101 : 683-731.
2. Watanabe M, Houten SM, Matakci C, *et al.* Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006 ; 439 : 484-9.
3. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* 2017 ; 10 : 679-89.
4. Higashi T, Watanabe S, Tomaru K, *et al.* Unconjugated bile acids in rat brain: analytical method based on LC/ESI-MS/MS with chemical derivatization and estimation of their origin by comparison to serum levels. *Steroids* 2017 ; 125 : 107-13.
5. Doignon I, Julien B, Serrière-Lanneau V, *et al.* Immediate neuroendocrine signaling after partial hepatectomy through acute portal hyperpressure and cholestasis. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 481-8.
6. Castellanos-Jankiewicz A, Guzmán-Quevedo O, Fénelon VS, *et al.* Hypothalamic bile acid-TGR5 signaling protects from obesity. *Cell Metab* 2021 ; 33 : 1483-92.

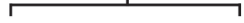
7. Perino A, Velázquez-Villegas LA, Bresciani N, *et al.* Central anorexigenic actions of bile acids are mediated by TGR5. *Nat Metab* 2021 ; 3 : 595-603.
8. Patti M-E, Houten SM, Bianco AC, *et al.* Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: Potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity* 2009 ; 17 : 1671-7.
9. Flynn CR, Albaugh VL, Cai S, *et al.* Bile diversion to the distal small intestine has comparable metabolic benefits to bariatric surgery. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 7715.
10. Douglas IJ, Bhaskaran K, Batterham RL, *et al.* Bariatric surgery in the United Kingdom: A cohort study of weight loss and clinical outcomes in routine clinical care. *PLoS Med* 2015 ; 12 : e1001925.

Figure 1. Schéma illustrant les principaux effets d'une activation (A) ou d'une suppression (B) du récepteur TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5) des acides biliaires dans l'hypothalamus (HYP) sur la balance énergétique de souris nourries avec un régime riche en graisses. A) L'administration intracérébroventriculaire continue d'un agoniste de TGR5 (ronds bleus) à des souris nourries avec un régime riche en graisses entraîne une diminution de la prise alimentaire, du poids corporel et de la masse grasse, ainsi qu'une augmentation de la dépense énergétique, *via* une activation du système nerveux sympathique (SNS). L'activation du récepteur TGR5 dans le cerveau a donc un effet bénéfique sur l'obésité en stimulant le SNS. **B)** La suppression de l'expression de TGR5 dans l'hypothalamus entraîne une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel et de la masse grasse, ainsi qu'une diminution de la dépense énergétique, *via* une moindre activité du SNS. Ainsi, la perte du récepteur TGR5 dans l'hypothalamus favorise et aggrave l'obésité.

A) Activation de TGR5 par un agoniste



Régime riche en graisses



Prise alimentaire



Poids corporel



Masse grasse



Dépense énergétique

B) Suppression génétique de TGR5

