

## PRIX DE MEMOIRE DE FIN D'ETUDE DE LA FONDATION XAVIER BERNARD

Année : 2019-2020

Titre : L'inhibition de la PTP1B améliore la différenciation adipogénique d'ASCs affectées par l'EMS à travers la restauration de la fonction mitochondriale

Auteur : Anna CHÂTAIGNEREAU

Ecole : Unilasalle Beauvais

Tutrice du projet : Lynda BOUREBABA, Tutrice Unilasalle : Anne COMBAUD

Laboratoire d'accueil : UPWR Wroclaw Poland

Rapporteur (sera indiqué par l'AAF)

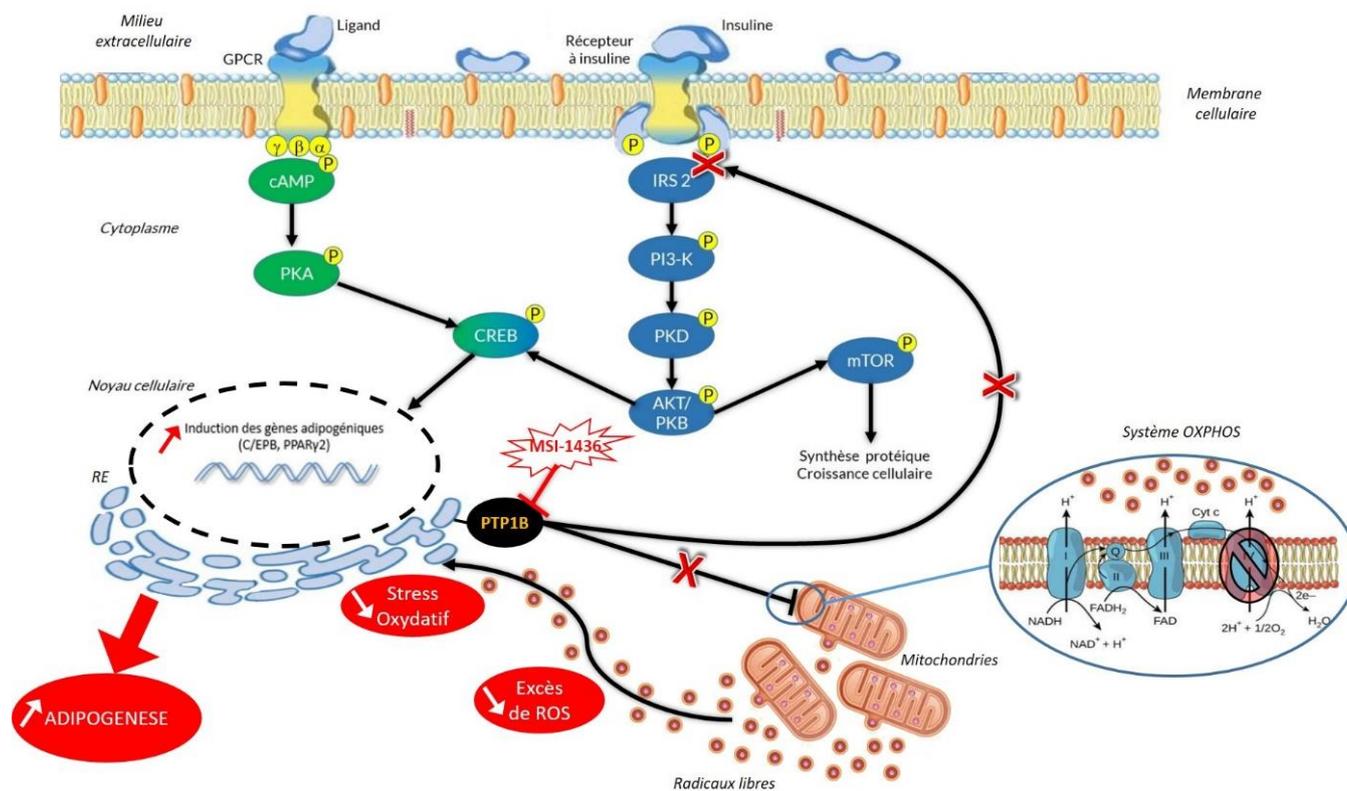
Résumé français :

Objectifs : Deuxième cause de mortalité chez les équidés, le syndrome métabolique équin (EMS) caractérise un ensemble de troubles et d'anomalies métaboliques, dont notamment une résistance à l'insuline, et une altération de la différenciation adipogénique conduisant à une obésité. Les nombreuses propriétés des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse (ASCs) en ont fait une cible privilégiée pour la médecine régénérative et la gestion thérapeutique de l'EMS. Il a été démontré que ces cellules sont particulièrement affectées par cette pathologie, notamment à cause de la surexpression de la phosphatase PTP1B, altérant fortement le processus d'adipogénèse. Celui-ci est directement lié aux mitochondries et particulièrement à la dynamique du réseau mitochondrial. Par conséquent, une tentative d'amélioration de la différenciation adipogénique sur des ASCs touchées par l'EMS a été réalisée avec un composé inhibant spécifiquement la PTP1B, aux propriétés antidiabétiques et antioxydantes : le MSI-1436. Méthodes : Des ASCs isolées de chevaux souffrant d'EMS ont été traitées avec le composé MSI-1436. Différents paramètres ont ensuite été évalués à l'aide de la cytométrie en flux, de Western Blot, de la microscopie confocale, et de la RT qPCR. Résultats : Nos résultats ont clairement démontré que le composé MSI-1436 améliore la différenciation adipogénique en inhibant la PTP1B. Cela est permis grâce à une augmentation de l'activation des inducteurs de la différenciation adipogénique via l'amélioration de la transduction du signal dans la voie insulinique, mais aussi et surtout, grâce à la restauration du fonctionnement du système OXPHOS des mitochondries rétablissant l'équilibre antioxydant de l'ASC. Conclusion : Les résultats obtenus confirment que l'inhibition de la PTP1B est une stratégie thérapeutique in-vitro prometteuse. Il serait ainsi intéressant de l'étudier par la suite en conditions in-vivo. Mots clés : EMS, ASCs, PTP1B, MSI-1436, Différenciation Adipogénique, Mitochondries, OXPHOS

Résumé anglais :

Objectives : Equine Metabolic Syndrom (EMS) is the second cause of horses' death and is characterized by a set of metabolic disorders and abnormalities, including resistance to insulin, and an alteration in adipogenic differentiation leading to obesity. The many properties of Adipose Mesenchymal Stem Cells (ASCs) have made them a prime target for regenerative medicine and the therapeutic management of EMS. It has been shown that these cells are particularly affected by this pathology, in particular because of the overexpression of the phosphatase PTP1B, making it strongly interfering with the process of adipogenesis. This is directly linked to the mitochondria and particularly to the dynamics of the mitochondrial network. Therefore, an attempt to improve adipogenic differentiation on ASCs affected by EMS was performed with a compound specifically inhibiting PTP1B, with antidiabetic and antioxidant properties: MSI-1436. Methods : ASCs isolated from horses suffering from EMS were treated with compound MSI-1436. Different parameters were evaluated using flow cytometry, Western blotting, confocal microscopy, and RT-qPCR. Results: Our results clearly demonstrated that the compound MSI-1436 improves adipogenic differentiation by inhibiting PTP1B. This is made possible through an increase in the activation of inducers of adipogenic differentiation by the improvement of signal transduction in the insulin pathway, but also and above all, thanks to the restoration of the functioning of the OXPHOS system of the mitochondria restoring the antioxidant balance of ASCs. Conclusion : The results obtained confirm that the inhibition of PTP1B is a promising in-vitro therapeutic strategy. It would thus be interesting to study it subsequently under in vivo conditions. Keywords : EMS, ASCs, PTP1B, MSI-1436, Adipogenic Differentiation, Mitochondria, OXPHOS

Points forts : Schéma récapitulatif du mode d'action supposé du composé MSI-1436 sur le processus de différenciation adipo-cytaire de cellules ASCs affectées par l'EMS (source personnelle)



Productions scientifiques en lien avec ce projet de recherche :

- Bourebaba L, Kornicka-Garbowska K, Al Naem M, Röcken M, Łyczko J, Marycz K. MSI-1436 improves EMS adipose derived progenitor stem cells in the course of adipogenic differentiation through modulation of ER stress, apoptosis, and oxidative stress. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Feb 3;12(1):97. doi: 10.1186/s13287-020-02102-x
- Kornicka-Garbowska K, Bourebaba L, Al Naem M, Röcken M, Łyczko J, Marycz K. Inhibition of protein tyrosine phosphatases improves mitochondrial bioenergetics and dynamics, reduces oxidative stress and enhance adipogenic differentiation potential in metabolically impaired progenitor stem cells. *Cell Signalling and Communication.*
- Bourebaba L, Łyczko J, Alicka M, Bourebaba N, Szumny A, Fal AM, Marycz K. Inhibition of Protein-tyrosine Phosphatase PTP1B and LMPTP Promotes Palmitate/Oleate-challenged HepG2 Cell Survival by Reducing Lipoapoptosis, Improving Mitochondrial Dynamics and Mitigating Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress. *J Clin Med.* 2020 May 1;9(5):1294. doi: 10.3390/jcm9051294.

Perspectives envisagées et l'appréciation personnelle : La protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) est l'un des principaux régulateurs négatifs de la signalisation de la leptine et de l'insuline, ayant été fortement impliquée dans le développement de l'insulinorésistance au cours du développement de l'obésité et du syndrome métabolique ; cependant, son rôle exact dans le contrôle de la biogenèse du tissu adipeux est encore mal compris. Les résultats obtenus lors de la conduite du présent projet de recherche incluant les travaux de la lauréate ont clairement démontré que l'utilisation de l'inhibiteur de la PTP1B pourrait représenter un moyen efficace pour contrôler et améliorer la différenciation adipo-génique des cellules ASC équine altérées et affectées par le syndrome métabolique, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour la prise en charge thérapeutique de l'obésité par la régulation de la dynamique du tissu adipeux. De ce fait, il sera envisagé de tester l'efficacité de cet inhibiteur in vivo, et d'essayer donc de l'administrer à des cohortes de chevaux atteints d'EMS pour évaluer son efficacité une fois injecté dans la circulation systémique, mais aussi à des groupes de chevaux sains afin de s'assurer de sa non toxicité. De plus, l'usage des chevaux à des fins de recherches représente un modèle expérimental approuvé par la FDA, ce qui implique la possibilité de transposer les résultats obtenus à l'humain, ce qui offre également l'autre perspective de développer une médication anti-obésité.