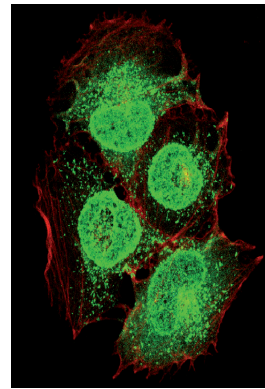


► Longtemps cloisonnés dans des domaines de recherche distincts, métabolisme énergétique et immunité ont un lien étroit, récemment mis en exergue par le concept d'immunométabolisme. Dans un contexte infectieux, des reprogrammations métaboliques peuvent en effet survenir dans les cellules immunitaires et aboutir à l'accumulation de divers métabolites, dont certains, appelés métabokines, possèdent des propriétés inattendues d'immunorégulation et de défense antimicrobienne. Ils jouent un rôle crucial dans l'immunité anti-infectieuse, en régulant la réponse des cellules immunitaires de l'hôte, mais aussi en ciblant directement ou indirectement les microorganismes pathogènes. ◀

Les métabokines, des médiateurs essentiels de l'immunité anti-infectieuse

Adeline Cezard^{1,2*}, Sarah Monard^{1,2*},
Déborah Bréa-Diakite^{1,2}, Antoine Guillon^{1-3**},
Mustapha Si-Tahar^{1,2**}



¹Inserm, Centre d'étude des pathologies respiratoires (CEPR), UMR 1100, 10 boulevard Tonnelé, 37000 Tours, France.

²Université de Tours, Tours, France.

³CHRU de Tours, Service de médecine intensive réanimation, Tours, France.

*/**Contribution équivalente.

si-tahar@univ-tours.fr

Métabolisme énergétique et immunité ont longtemps appartenu à des domaines de recherche différents, la biochimie pour l'un et l'immunologie pour l'autre. Le métabolisme énergétique correspond à l'ensemble des réactions biochimiques, anaboliques et cataboliques, qui produisent et consomment des molécules d'ATP fournissant l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule. Des nutriments, provenant essentiellement de l'alimentation, sont ainsi dégradés en des molécules « intermédiaires », nommées métabolites. Ces derniers alimentent de nombreuses voies biochimiques, notamment le cycle de Krebs, la voie des pentoses phosphates ou la phosphorylation oxydante [1]. Le système immunitaire, quant à lui, regroupe des mécanismes de défense vis-à-vis de divers stress (signaux de « danger », molécules du non-soi, etc.) et participe notamment à l'élimination des microorganismes pathogènes et au maintien de l'homéostasie tissulaire [2].

Métabolisme énergétique et immunité sont deux processus biologiques intimement liés. En effet, l'ensemble des organismes procaryotes et eucaryotes disposent de molécules qui ont non seulement un rôle nutritionnel,

mais qui participent également à la résistance contre les agressions de leur environnement [3,4].

Ce lien étroit et essentiel entre métabolisme et immunité a été récemment redécouvert grâce au développement des outils dits « omiques » et grâce à une recherche transdisciplinaire à l'origine du concept d'« immunométabolisme ». Les premiers travaux s'intéressant à l'immunométabolisme ont principalement porté sur l'altération de la réponse immunitaire dans le contexte des maladies nutritionnelles et métaboliques, comme le diabète ou l'obésité [5]. Des travaux plus récents suggèrent que ces altérations métaboliques peuvent également survenir dans d'autres situations pathologiques, y compris dans des contextes infectieux [6]. Dans cette revue, nous nous intéresserons à l'importance de la reprogrammation métabolique des cellules immunitaires au cours d'une infection, ainsi qu'aux propriétés inattendues de plusieurs métabolites (que nous avons dénommés, ainsi que d'autres auteurs [7], métabokines), dans l'immunorégulation et la défense antimicrobienne.

La reprogrammation métabolique des cellules immunitaires

Une réponse immunitaire est déclenchée lorsqu'un récepteur exprimé par les cellules de l'immunité innée, comme les PRR (*pattern recognition receptor*), détecte un motif moléculaire associé à un stress tissulaire (DAMP pour *danger-associated molecular pattern*) ou à des agents pathogènes (PAMP pour *pathogen-associated molecular pattern*). Les cellules immunitaires répondent alors au danger ainsi détecté en acti-

Vignette (Photo © Inserm/Cezard A, Bréa-Diakite D, Si-Tahar M).

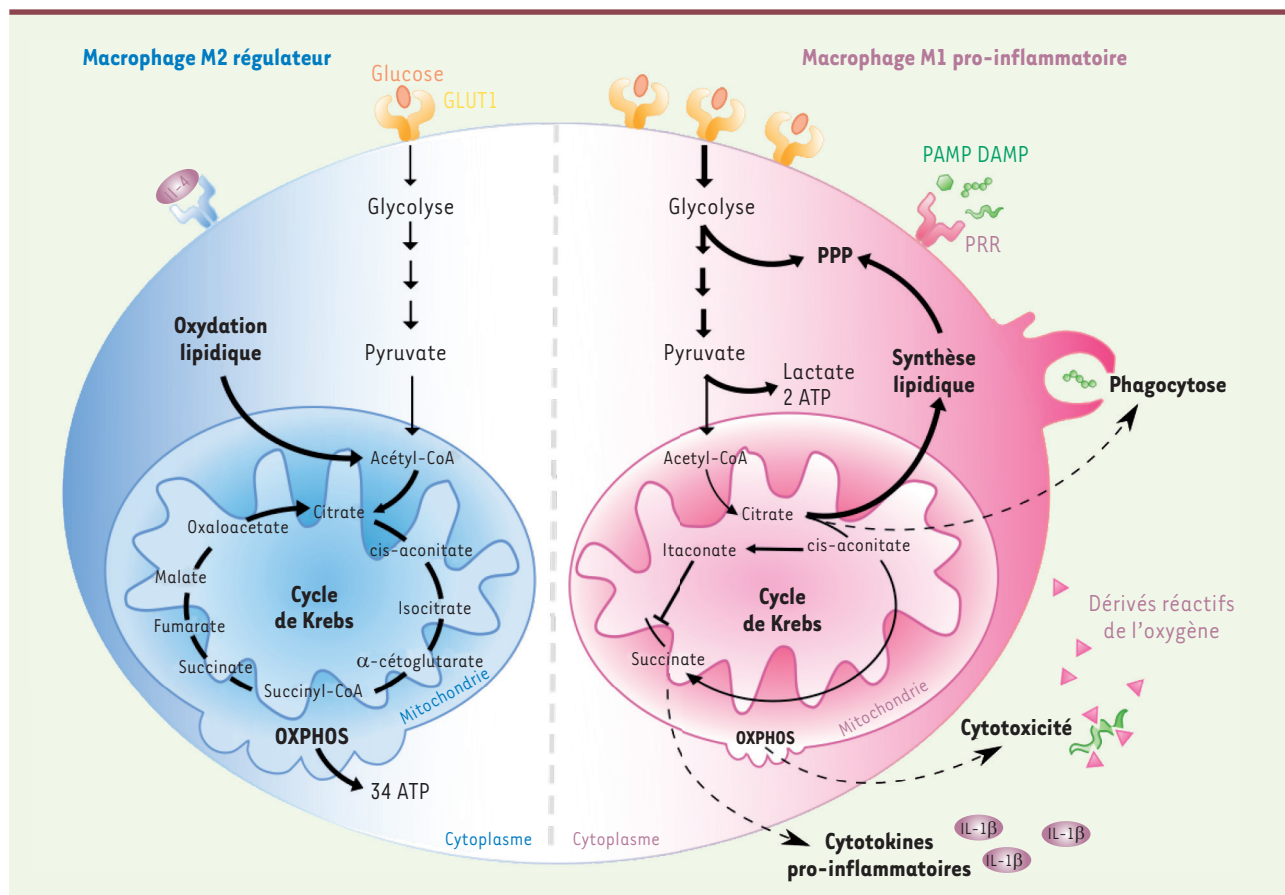


Figure 1. La reprogrammation métabolique des macrophages. Les macrophages M2 régulateurs (en bleu), activés par l'IL-4, utilisent la glycolyse aérobie et l'oxydation lipidique pour alimenter le cycle de Krebs. Ce cycle est responsable de la phosphorylation oxydante (OXPHOS) qui produit durablement de l'ATP. Les macrophages M1 pro-inflammatoires (en rose), activés par des motifs moléculaires présentés par les agents pathogènes (PAMP) ou par des signaux de danger (DAMP), surexpriment le transporteur du glucose GLUT1. La glycolyse permet alors de produire très rapidement de l'ATP. Cependant, le cycle de Krebs de ces cellules peut alors s'arrêter à deux étapes de son déroulement : le premier arrêt provoque l'accumulation de citrate, utilisé pour la synthèse lipidique, qui alimente la voie des pentoses phosphates (*pentose phosphate pathway*, PPP) et entraîne un remaniement de la membrane plasmique essentielle pour la phagocytose. La seconde interruption du cycle de Krebs est due à la production d'itaconate par décarboxylation du *cis*-aconitate, un métabolite qui inhibe la succinate déshydrogénase. L'accumulation du succinate qui s'ensuit favorise alors l'expression de cytokines pro-inflammatoires. Ces arrêts du cycle de Krebs altèrent la chaîne de transport des électrons des mitochondries et augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

vant leurs fonctions de phagocytose, de cytotoxicité et/ou de sécrétion de médiateurs inflammatoires ou de peptides antimicrobiens, ainsi que par l'intermédiaire des lymphocytes B et T de l'immunité acquise, *via* leur capacité à produire des anticorps et des fonctions effectrices spécifiques. Des cellules régulatrices sont ensuite recrutées afin de moduler l'intensité de cette réponse inflammatoire et ainsi rétablir l'homéostasie tissulaire. Lors de leur activation, les cellules immunitaires subissent une reprogrammation métabolique. Celle-ci est adaptée à leurs besoins énergétiques et à leur phénotype. En effet, les cellules inflammatoires consomment rapidement de l'ATP *via* un métabolisme anabolique qui alimente la synthèse de lipides, d'acides aminés et d'acides nucléiques. Les cellules régulatrices, en revanche, produisent de l'ATP, essentiellement par un métabolisme catabolique, plus adapté à leur longévité. Cette reprogrammation métabolique a été décrite

dans les cellules dendritiques [8] et les lymphocytes T régulateurs [9] stimulés *in vitro* par différents ligands, mais également dans des granulocytes neutrophiles isolés de patients (dont ceux souffrant de formes graves d'infection par le SARS-CoV-2 [10]). Cependant, les modifications métaboliques qui ont été les plus étudiées sont liées à la polarisation des macrophages. Ces cellules sont en effet sujettes à deux polarisations majeures : « classique », ils sont alors appelés macrophages M1 et adoptent un phénotype pro-inflammatoire ; « alternative », ils sont alors nommés macrophages M2 et présentent un phénotype régulateur qui les fait intervenir dans la reconstitution des tissus altérés [11,12] (Figure 1).

Activés par le lipopolysaccharide bactérien (LPS), les macrophages de type M1 sont soumis à l'effet Warburg [13, 44] (→) : ils utilisent la glycolyse aérobie couplée à la fermentation lactique afin de produire de l'ATP rapidement, et surexpriment le transporteur du glucose GLUT1. La phosphorylation oxydante est alors diminuée [14]¹. L'augmentation de la glycolyse stimule la voie des pentoses phosphates conduisant à la production d'acides aminés pour la synthèse de protéines, de riboses pour la synthèse de nucléotides, et du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate sous forme réduite (NADPH) pour la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, pour *reactive oxygen species*) [14]. Le cycle de Krebs, lui aussi alimenté par cette voie de glycolyse, est alors interrompu à deux de ses étapes. La première implique l'isocitrate déshydrogénase, dont l'inhibition conduit à l'accumulation de citrate, qui sera utilisé alors pour la synthèse de lipides [15]. Cela entraîne une réorganisation de la membrane plasmique des macrophages, favorable à une signalisation inflammatoire et à la phagocytose. La seconde fait intervenir la succinate déshydrogénase, dont l'inhibition par l'itaconate (issu de la décarboxylation du *cis*-aconitate, un intermédiaire du cycle de Krebs dérivé du citrate), provoque une accumulation de succinate et favorise l'expression de cytokines pro-inflammatoires [16]. Le fonctionnement des mitochondries de ces cellules est alors altéré, ce qui favorise la production de ROS et d'autres molécules pro-inflammatoires, comme l'interleukine-1 β (IL-1 β) [14].

Stimulés par des cytokines, telles que l'IL-4, les macrophages de type M2 vont, quant à eux, utiliser la glycolyse aérobie et l'oxydation lipidique afin d'approvisionner le cycle de Krebs qui, contrairement à celui des macrophages M1, n'est pas interrompu. Les métabolites produits par le cycle de Krebs stimuleront ensuite la phosphorylation oxydante, conduisant à une augmentation de la biogenèse mitochondriale et de la capacité respiratoire de la cellule [12, 14]. De grandes quantités d'ATP seront alors produites. Le processus est cependant plus lent que celui de la glycolyse anaérobie. Les étapes non-oxydantes de la voie des pentoses phosphates seront par ailleurs favorisées. Elles permettront la production de riboses et donc d'ARN [14].

La reprogrammation métabolique des macrophages est donc à l'origine de leur activation, de leur phénotype et de leurs fonctions, notamment en fournissant l'énergie dont ils ont besoin, en remaniant leurs membranes, en stimulant la synthèse de biomolécules, et en induisant l'expression de molécules effectrices. Cette reprogrammation métabolique peut également affecter leur fonctionnement [17].

(→) Voir la Synthèse de J. Razungles et al., m/s n°11, novembre 2013, page 1026

Les fonctions immunorégulatrices des métabokines

Les voies métaboliques des cellules sont modulées dans le temps, mais aussi dans l'espace. Le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydante se déroulent en effet dans la mitochondrie, alors que la glycolyse se déroule dans le cytoplasme. Les métabolites qui sont produits peuvent néanmoins être transportés vers d'autres organelles, ou dans l'espace extracellulaire, par des transporteurs spécifiques [18], et ainsi participer à la régulation d'autres fonctions de la cellule [19]. Ces métabolites modulent notamment la signalisation intracellulaire, et peuvent également affecter la régulation épigénétique et/ou induire des modifications post-traductionnelles de diverses protéines (Figure 2).

Métabokines et signalisation intracellulaire

La détection par les cellules immunitaires de DAMP ou de PAMP par des PRR déclenche l'activation de voies de signalisation impliquant généralement des protéines kinases, qui activent leurs cibles en fonction des signaux qu'elles-mêmes perçoivent. Parmi ces cibles, les facteurs de transcription jouent un rôle majeur. Activés, ils permettent alors l'expression de gènes indispensables aux fonctions des cellules de l'immunité. Ces mécanismes d'alerte et d'activation des cellules de l'immunité ont en fait un lien étroit avec leur métabolisme : certaines métabokines interviennent dans la régulation de ces voies de signalisation, en agissant sur des protéine kinases. C'est le cas de mTOR (*mechanistic target of rapamycin*), la molécule cible de la rapamycine, une molécule à usage thérapeutique utilisée dans de nombreuses indications (→) Voir la Synthèse de L.J. André et P.P. Roux, m/s n°12, décembre 2010, page 1056

mTOR agit sous forme de deux complexes protéiques, mTORC1 et mTORC2, qui jouent un rôle majeur dans de multiples types cellulaires [20]. Ces complexes participent en particulier à l'activation, à la différenciation et à l'acquisition des fonctions des lymphocytes T, des cellules dendritiques et des macrophages [21]. L'activité de mTORC1 dépend de la disponibilité de certains métabolites, tels que la leucine [22] et l' α -cétoglutarate [23]. Le transport de leucine dans le cytoplasme par le transporteur *solute carrier 7a5* est ainsi essentiel à la reprogrammation métabolique des lymphocytes T en réponse à un antigène [22]. L'absence de ce transporteur conduit à une carence en leucine dans le milieu intracellulaire et à une baisse de l'activité de mTORC1. Les lymphocytes T sont alors incapables de s'engager dans leur expansion clonale et de se différencier en cellules effectrices [22].

¹ En présence d'oxygène, la plupart des cellules différenciées métabolisent le glucose en pyruvate dans le cytoplasme, puis en dioxyde de carbone au cours du cycle de Krebs dans les mitochondries. Cette réaction permet une production maximale d'ATP et une production limitée de lactate. Cette réaction n'est possible qu'en présence d'oxygène. Elle correspond à la glycolyse aérobie. La glycolyse anaérobie (en l'absence d'oxygène) convertit le glucose en acide lactique, produisant ainsi de grandes quantités de lactate et peu d'ATP.

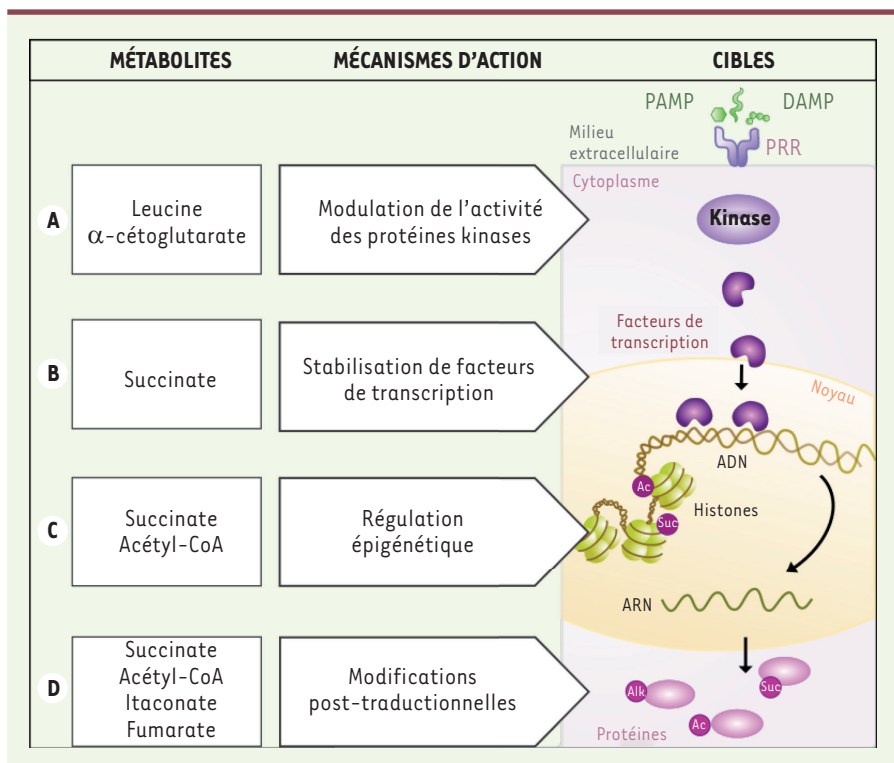


Figure 2. Les metabokines possèdent des fonctions immunorégulatrices. Les metabokines modulent les voies de signalisation des cellules immunitaires par divers mécanismes incluant : **(A)** la modulation de l'activité de protéines kinases, telles que mTOR ; **(B)** la stabilisation de facteurs de transcription, comme HIF-1 α ; **(C-D)** la modulation post-traductionnelle de protéines cytosoliques (telles que GAPDH, KEAP1, etc.) ou nucléaires (comme les histones, qui contribuent directement à la régulation épigénétique dépendant des metabokines).

Plus en aval, d'autres metabokines interviennent dans le contrôle de la signalisation cellulaire en stabilisant des facteurs de transcription. Le succinate, par exemple, est transporté des mitochondries vers le cytoplasme, où il inhibe l'activité de la prolyl-hydroxylase qui intervient dans la régulation protéolytique d'HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor 1 α*) [24], une sous-unité du facteur de transcription HIF-1 qui stimule, entre-autres, l'expression de l'IL-1 β [24]. Le succinate est par ailleurs sécrété dans le milieu extracellulaire, où il est reconnu de façon autocrine et paracrine par le récepteur SUCNR1 (*succinate receptor 1*, aussi nommé GPR91 [*G-protein-coupled receptor 91*]), ce qui exacerbe la réponse inflammatoire des macrophages en amplifiant leur production d'IL-1 β [25].

Metabokines et régulation épigénétique

Localisées dans le cytoplasme ou dans l'espace extracellulaire, certaines metabokines modulent donc les cascades de signalisation cellulaire activées en réponse à divers stimulus. En revanche, d'autres metabokines agissent dans le noyau cellulaire et sont impliquées dans la régulation épigénétique en participant au processus de modifications post-traductionnelles. Ces modifications consistent en des ajouts de groupements chimiques sur un ou plusieurs acides aminés des protéines par des mécanismes dépendant ou non d'enzymes. L'ajout de ces groupements induit généralement des changements de conformation des protéines, ce qui affecte leur fonction, leur demi-vie ou leur localisation. Les modifications post-traductionnelles peuvent avoir un impact important sur l'activation, la différenciation et les fonctions des cellules, notamment les cellules immunitaires [26]. Ces modifications sont en effet à l'origine de modifications épigénétiques

conduisant à des changements de conformation de la chromatine, permettant à la cellule d'adapter l'expression de gènes à ses besoins [26]. De nombreuses metabokines, telles que l'acétyl-CoA, le succinate et l' α -cétoglutarate, ont été décrites comme étant des substrats ou des co-facteurs des enzymes impliquées dans la régulation épigénétique [19]. Par exemple, l'acétyl-CoA circule librement entre le noyau et le cytoplasme en empruntant les pores nucléaires. Dans le noyau, il peut être utilisé comme substrat par des acétyltransférases, des enzymes qui ajoutent des groupements acétyles sur les histones ; il peut ainsi influencer la capacité de réponse de certains leucocytes [26, 27]. C'est le cas des monocytes, dans lesquels la concentration en acétyl-CoA augmente lorsqu'ils entrent en contact avec le vaccin contre la tuberculose, le BCG (bacille de Calmette et Guérin), ou avec du β -glucane (un sucre constitutif de la paroi des levures). Cette augmentation entraîne l'acétylation de la lysine 27 de l'histone H3 [27]. Les monocytes subissant cette modification post-traductionnelle de l'histone H3, associée à des méthylations d'histones, répondent alors plus rapidement et plus efficacement lorsqu'ils sont de nouveau stimulés, un mécanisme appelé en anglais *trained immunity* (en français, mémoire immunitaire entraînée) [27, 46] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Torre et al., *m/s* n°11, novembre 2017, page 979

Métabokines et modifications post-traductionnelles de protéines non nucléaires

L'acétyl-CoA peut acétyler de nombreuses autres protéines cellulaires, comme la D-glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). Cette modification améliore les fonctions enzymatiques de la protéine, ce qui accélère la glycolyse et la production d'interféron- γ (IFN- γ) par les lymphocytes T CD8⁺ mémoires [28].

De même, l'itaconate est responsable de l'alkylation de cinq résidus cystéines de la protéine KEAP1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) [29]. En l'absence de modifications post-traductionnelles, KEAP1 se fixe au facteur de transcription Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) pour promouvoir sa dégradation. L'alkylation de KEAP1 empêche sa liaison à Nrf2 qui peut alors induire la transcription de gènes codant des molécules antioxydantes et cytoprotectrices [29].

Certaines métabokines peuvent donc être considérées comme des immunorégulateurs majeurs. Nous verrons ci-dessous que d'autres métabokines contribuent plus spécifiquement à l'immunité anti-infectieuse de l'hôte.

Les métabokines et leurs propriétés antimicrobiennes

Les maladies infectieuses constituent un enjeu majeur de santé publique et un fardeau économique pour notre société [30]. De nouvelles menaces sont apparues ces dernières années avec, d'un côté, l'émergence d'agents pathogènes (comme le SARS-CoV-2 ou le virus Zika) et de l'autre, l'apparition de résistances aux molécules thérapeutiques antimicrobiennes (exemples : entérobactéries productrices de carbapénèmes, *Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides, levures du genre *Candida* résistantes aux azolés et virus influenza résistants aux inhibiteurs de neuraminidase) [31]. Ces menaces ont activé la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques. Récemment, plusieurs études ont ainsi mis en évidence la capacité de métabolites de l'hôte à inhiber des voies métaboliques microbiennes, à restaurer la sensibilité aux antibiotiques de bactéries résistantes et à perturber le cycle de réplication de virus.

Métabokines et inhibition des voies métaboliques microbiennes

Parmi les stratégies thérapeutiques envisagées en infectiologie, les molécules microbicides capables d'éliminer directement les agents pathogènes sont les plus étudiées. Ces stratégies visent notamment à interférer avec des caractéristiques propres aux microorganismes. Par exemple, les bactéries et les champignons utilisent un cycle particulier, le cycle du glyoxylate, une voie métabolique dérivée du cycle de Krebs, importante pour l'utilisation par ces micro-organismes de sources alternatives de carbone (Figure 3A). Des métabokines endogènes sont capables de bloquer des enzymes clés de ce cycle, avec pour conséquence l'accumulation de composés toxiques pour le microorganisme ou le blocage de voies qui sont essentielles à sa survie (Figure 3A). Ainsi, l'itaconate inhibe l'isocitrate lyase, l'enzyme qui catalyse chez plusieurs agents pathogènes le clivage de l'isocitrate en succinate et glyoxylate, ce qui induit la mort de ces micro-organismes. Parmi ceux-ci figurent les bactéries *Mycobacterium tuberculosis*,

Salmonella enterica, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* et *Vibrio sp*, ainsi que les levures du genre *Candida* [32-34]).

Métabokines et restauration de la sensibilité aux antibiotiques

La susceptibilité des bactéries aux antibiotiques est influencée par leur état métabolique [35]. Les bactéries persistantes présentent un métabolisme altéré ; leur force proton-motrice² est réduite, ce qui limite leur absorption d'antibiotiques et leur confère une résistance à la présence de ces derniers dans le milieu. Cette persistance bactérienne participe à la formation de biofilms³, et est également associée aux infections chroniques [36].

Certaines métabokines endogènes restaurent la sensibilité des bactéries résistantes aux antibiotiques (Figure 3B). Le succinate, le glutamate, l'alanine et le glucose stimulent en effet la force proton-motrice des bactéries, ce qui accroît alors la pénétration des antibiotiques dans les cellules et donc la mort de ces dernières [35, 37, 38]. Cette restauration de la sensibilité aux antibiotiques a été démontrée aussi bien chez des bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Edwardsiella tarda*) que chez des bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) [35, 37, 38].

Métabokines et perturbation du cycle de réplication virale

Certaines métabokines endogènes présentent également des propriétés antivirales. Quelques études ont notamment montré que l'itaconate est capable de perturber le cycle de réplication de plusieurs virus. Ainsi, lorsque le virus Zika infecte des neurones [39] ou que les Mimivirus infectent des macrophages [40], une cascade de signalisation est activée dans les cellules infectées afin de déclencher une réponse antivirale. Le gène *IRG1* (*immune responsive gene-1*), qui code l'enzyme impliquée dans la synthèse de l'itaconate par décarboxylation du *cis*-aconitate, est alors fortement exprimé, créant un environnement cellulaire défavorable à la réplication virale via un mécanisme qui n'est que partiellement élucidé (Figure 3C). Dans le cas du virus Zika, l'itaconate inhiberait l'activité de la succinate déshydrogénase au cours du cycle de Krebs, ce qui conduirait à l'accumulation de succinate et à la diminution de la consommation d'oxygène dans les neurones [39]. Chez la souris, l'administration d'itaconate prévient l'infection de leur système nerveux central par

² Gradient de protons permettant les transferts de petites molécules au travers de la membrane.

³ Des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface.

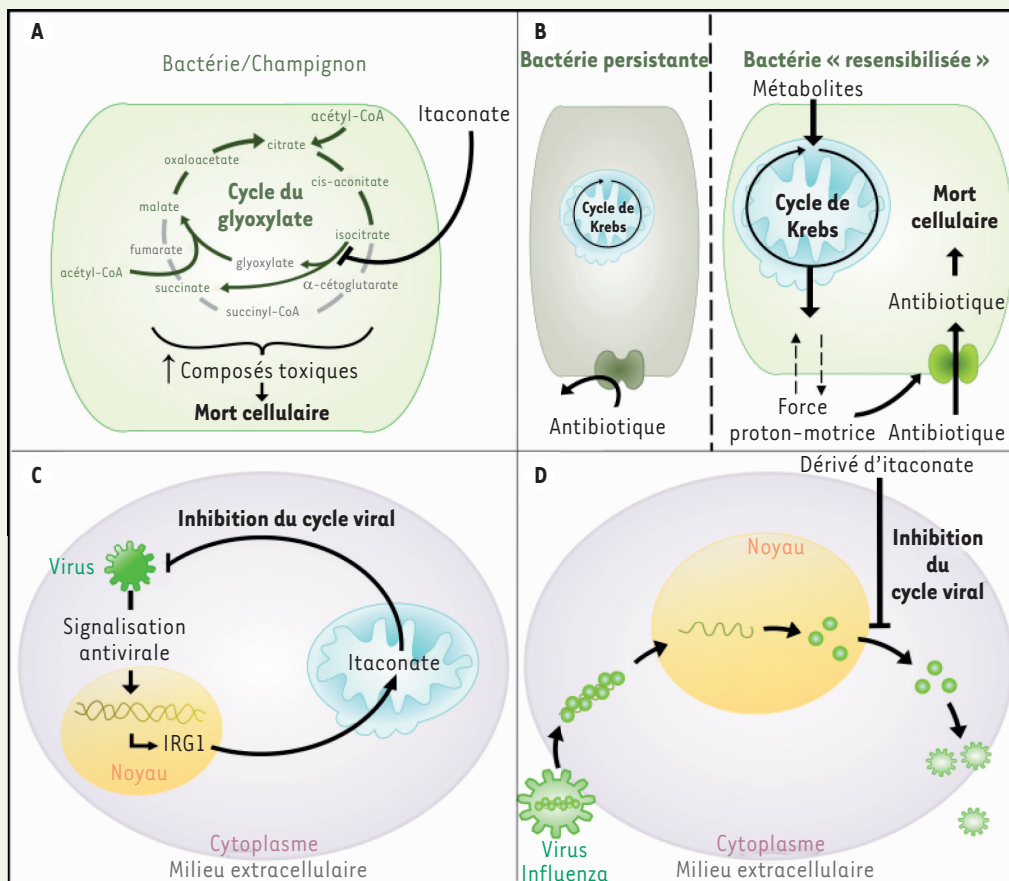


Figure 3. Les métabolites possèdent des propriétés antimicrobiennes. **A.** L'itaconate inhibe une enzyme clé du cycle du glyoxylate des bactéries et des champignons, ce qui entraîne l'accumulation de composés toxiques et la mort des micro-organismes. **B.** (partie gauche) Les bactéries persistantes possèdent un métabolisme altéré ; leur force proton-motrice est réduite, ce qui limite leur absorption d'antibiotiques. **B.** (partie droite) Le succinate, le glutamate, l'alanine et le glucose rétablissent le métabolisme de ces bactéries, ce qui stimule leur force proton-motrice, augmente leur absorption d'antibiotiques et induit leur mort. **C.** En réponse à l'infection virale et à l'activité de la protéine IRG1, l'itaconate perturbe le cycle de réplication du virus Zika et celui des Mimivirus en créant un environnement cellulaire défavorable. **D.** Un analogue synthétique de l'itaconate inhibe la réplication du virus influenza en bloquant l'exportation nucléaire de protéines virales.

le virus Zika [39]. Par ailleurs, au cours d'un criblage pharmacologique, Sethy *et al.* ont identifié un analogue synthétique de l'itaconate capable d'inhiber la réplication du virus influenza en bloquant l'exportation de certaines protéines virales du noyau vers le cytoplasme de la cellule infectée [41] (Figure 3D).

Conclusion et perspectives

Les métabolites jouent donc un rôle crucial dans l'immunité anti-infectieuse, en contrôlant la réponse des cellules immunitaires de l'hôte et en ciblant directement ou indirectement les microorganismes pathogènes. Rappelons que les métabolites présents chez un individu ne proviennent pas uniquement du métabolisme de ses propres cellules. Le métabolome (l'ensemble des métabolites) est en effet constitué également de métabolites issus de son alimentation, ainsi que de son microbiote [3, 42].

Chaque individu possède un microbiote, c'est-à-dire une flore microbienne, qui lui est propre et qui produit des métabolites qui lui sont spécifiques. Il est désormais bien établi que la composition de ce microbiote influence la susceptibilité de l'individu aux infections, sans que les mécanismes moléculaires sous-jacents ne soient complètement élucidés [43]. Cette susceptibilité peut-elle dépendre en partie de ces métabolites, qu'ils soient endogènes ou microbiens ? La composition du métabolome conditionne-t-elle la robustesse de la réponse immunitaire d'un individu ? La réponse à ces questions devrait enrichir le concept d'immunité, ainsi que notre manière d'appréhender la lutte anti-infectieuse. Les recherches sur les métabolites pourraient ainsi ouvrir la voie au développement de traitements métaboliques anti-infectieux innovants. ♦

SUMMARY

Metabokines reviewed: Essential mediators of anti-infectious immunity

Metabolism and immunity have long been classified in distinct research fields; however, the concept of immunometabolism has recently highlighted their close relationship. Immune cells in an infectious context undergo a metabolic reprogramming that leads to the accumulation of metabolites. Some of these metabolites, called metabokines, play a crucial role in anti-infectious immunity by having immunoregulatory and antimicrobial defence properties. On the one hand, metabokines regulate the response of host immune cells by modulating intracellular signalling and/or inducing post-translational modifications of proteins. On the other hand, metabokines can directly or indirectly target pathogens by inhibiting microbial metabolic pathways, restoring the sensitivity of bacteria to antibiotics, and disrupting viral replication cycles. These discoveries on metabokine properties could pave the way for the development of innovative anti-infectious metabolic treatments. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 553-65.
2. Si-Tahar M, Touqui L, Chignard M. Innate immunity and inflammation--two facets of the same anti-infectious reaction. *Clin Exp Immunol* 2009 ; 156 : 194-8.
3. Li Z, Quan G, Jiang X, et al. Effects of metabolites derived from gut microbiota and hosts on pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* 2018 ; 8 : 314.
4. Luan HH, Medzhitov R. Food fight: role of itaconate and other metabolites in antimicrobial defense. *Cell Metab* 2016 ; 24 : 379-87.
5. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014 ; 41 : 36-48.
6. Ayres JS. Immunometabolism of infections. *Nat Rev Immunol* 2020 ; 20 : 79-80.
7. Grolla AA, Travelli C, Genazzani AA, et al. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase, a new cancer metabokine. *Br J Pharmacol* 2016 ; 173 : 2182-94.
8. Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood* 2010 ; 115 : 4742-9.
9. Dorneles GP, Dos Passos AAZ, Romão PRT, et al. New insights about regulatory t cells distribution and function with exercise: the role of immunometabolism. *Curr Pharm Des* 2020 ; 26 : 979-90.
10. McElvaney OJ, McEvoy N, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 202 : 812-21.
11. Rodríguez-Prados JC, Través PG, Cuenca J, et al. Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation. *J Immunol* 2010 ; 185 : 605-14.
12. Van den Bossche J, Baardman J, de Winther MPJ. Metabolic characterization of polarized m1 and m2 bone marrow-derived macrophages using real-time extracellular flux analysis. *J Vis Exp* 2015 ; 105 : 53424.
13. Palsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. The Warburg effect then and now: from cancer to inflammatory diseases. *BioEssays* 2013 ; 35 : 965-73.
14. Van den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)? *Trends Immunol* 2017 ; 38 : 395-406.
15. Jha AK, Huang SCC, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity* 2015 ; 42 : 419-30.
16. Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, et al. Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation. *Cell Metab* 2016 ; 24 : 158-66.
17. Guillon A, Arafat EI, Barker KA, et al. Pneumonia recovery reprograms the alveolar macrophage pool. *JCI Insight* 2020 ; 5 : e133042.
18. Zhang Y, Zhang Y, Sun K, et al. The SLC transporter in nutrient and metabolic sensing, regulation, and drug development. *J Mol Cell Biol* 2018 ; 11 : 1-13.
19. Soto-Herederó G, Gómez de Las Heras MM, Gabandé-Rodríguez E, et al. Glycolysis - a key player in the inflammatory response. *FEBS J* 2020 ; 287 : 3350-69.
20. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017 ; 168 : 960-76.
21. Linke M, Fritsch SD, Sukhbaatar N, et al. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity. *FEBS Lett* 2017 ; 591 : 3089-103.
22. Sinclair LV, Rolf J, Emslie E, et al. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 500-8.
23. Klysz D, Tai X, Robert PA, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal* 2015 ; 8 : ra97.
24. Tannahill G, Curtis A, Adamik J, et al. Succinate is a danger signal that induces IL-1 β via HIF-1 α . *Nature* 2013 ; 496 : 238-42.
25. Littlewood-Evans A, Sarret S, Apfel V, et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 2016 ; 213 : 1655-62.
26. Zhang Q, Cao X. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nat Rev Immunol* 2019 ; 19 : 417-32.
27. Domínguez-Andrés J, Joosten LA, Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol* 2019 ; 56 : 10-6.
28. Balmer ML, Ma EH, Bantug GR, et al. Memory CD8⁺ T cells require increased concentrations of acetate induced by stress for optimal function. *Immunity* 2016 ; 44 : 1312-24.
29. Mills EL, Ryan DG, Prag HA, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1. *Nature* 2018 ; 556 : 113-7.
30. Furuse Y. Analysis of research intensity on infectious disease by disease burden reveals which infectious diseases are neglected by researchers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 ; 116 : 478-83.
31. Mathers C. Global burden of disease. In : *International Encyclopedia of Public Health*. New York : Elsevier, 2017 : 256-67.
32. Naujoks J, Tabeling C, Dill BD, et al. IFNs Modify the proteome of Legionella-containing vacuoles and restrict infection via IRG1-derived itaconic acid. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 : e1005408.
33. Nguyen TV, Alfaro AC, Young T, et al. Itaconic acid inhibits growth of a pathogenic marine vibrio strain: a metabolomics approach. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 5937.
34. Cheah HL, Lim V, Sandai D. Inhibitors of the glyoxylate cycle enzyme ICL1 in *Candida albicans* for potential use as antifungal agents. *PLoS One* 2014 ; 9 : e95951.
35. Peng B, Su Y, Li H, et al. Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria. *Cell Metabol* 2015 ; 21 : 249-62.
36. Fisher RA, Gollan B, Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat Rev Microbiol* 2017 ; 15 : 453-64.
37. Crabbé A, Ostyn L, Staelens S, et al. Host metabolites stimulate the bacterial proton motive force to enhance the activity of aminoglycoside antibiotics. *PLoS Pathog* 2019 ; 15 : e1007697.
38. Allison KR, Brynildsen MP, Collins JJ. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. *Nature* 2011 ; 473 : 216-20.
39. Daniels BP, Kofman SB, Smith JR, et al. The nucleotide sensor ZBP1 and kinase RIPK3 induce the enzyme IRG1 to promote an antiviral metabolic state in neurons. *Immunity* 2019 ; 50 : 64-76.
40. Almeida GM de F, Silva LCF, Colson P, et al. Mimiviruses and the human interferon system: viral evasion of classical antiviral activities, but inhibition by a novel interferon- β regulated immunomodulatory pathway. *J Interferon Cytokine Res* 2017 ; 37 : 1-8.
41. Sethy B, Hsieh CF, Lin TJ, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of itaconic acid derivatives as potential anti-influenza agents. *J Med Chem* 2019 ; 62 : 2390-403.
42. Kim CH. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology* 2018 ; 154 : 220-9.
43. Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol* 2019 ; 4 : 35-45.
44. Razungles J, Cavaillès V, Jalaoui S, Teysier C. L'effet Warburg : de la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1026-33.
45. Julien LA, Roux PR. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1056-60.
46. Torre C, Laure Tsoumts L, Ghigo E. La mémoire immunitaire entraînée chez les invertébrés : que sait-on ? *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 979-83.

TIRÉS À PART
M. Si-Tahar