

Coordination : Dr Estelle Louiset (Rouen)

Résistance à l'insuline : quel est le rôle de la galectine 3 ?

Le développement de l'obésité s'accompagne de l'infiltration des tissus cibles de l'insuline par des macrophages et d'autres cellules du système immunitaire. Ce processus provoque un état inflammatoire chronique et une résistance à l'insuline.

La galectine 3 (Gal-3) est une lectine principalement sécrétée par les macrophages. Sa concentration est élevée chez les souris et les patients obèses. L'administration de Gal-3 à des souris témoins induit une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose. À l'inverse, l'inhibition de Gal-3 chez des souris obèses, grâce à des approches génétiques ou pharmacologiques, conduit à une meilleure sensibilité à l'insuline. Dans un article publié dans la revue *Cell*, P. Li et al. montrent également que l'addition in vitro de Gal-3 augmente la chimiotaxie des macrophages, et diminue l'absorption du glucose par les myocytes et les adipocytes en culture. De plus, Gal-3 altère l'inhibition par l'insuline de l'export de glucose dans des hépatocytes. De façon originale, cette équipe constate que Gal-3 peut se lier directement au récepteur de l'insuline et, ainsi, réduire la signalisation déclenchée par ce récepteur.

Ces nouvelles observations établissent un lien entre l'inflammation et la résistance à l'insuline. Ces résultats pourraient s'avérer déterminants pour le développement de nouveaux traitements du diabète de type 2.

Bertrand Duvillié, INSERM U1021, institut Curie, Orsay.

• Li P, Liu S, Lu M et al. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance. *Cell* 2016;167(4):973-84.e12.

Résistance à l'insuline : quel est le rôle de la galectine 3 ?

L'inflammation améliore l'homéostasie du glucose grâce à l'interaction entre les protéines IKK β et XBP1s

Quand la surrénale se prend pour un cerveau

Le récepteur des mélanocortines de type 4 dans le sang

Synergie de bactéries intestinales et de la chimiothérapie anticancéreuse

L'inflammation améliore l'homéostasie du glucose grâce à l'interaction entre les protéines IKK β et XBP1s

En général, on estime que l'inflammation observée dans l'obésité joue un rôle important dans le développement du diabète de type 2. D'autre part, on sait que la protéine kinase, enzyme phosphorylant le facteur NF- κ B (IKK β), répond à des stimuli inflammatoires. Parmi ces facteurs stimulants, on trouve notamment le TNF α (*Tumour Necrosis factor 1 alpha*), qui déclenche une cascade de signaux cellulaires. Ce facteur est considéré comme un médiateur important de la réponse inflammatoire et serait responsable de la résistance à l'insuline. À contre-courant des connaissances actuelles, J. Liu et al. montrent que l'inflammation induite par IKK β

exerce un rôle positif sur l'homéostasie du glucose. En effet, IKK β phosphoryle la version épissée de la protéine de liaison à la X-Box 1 (XBP1s [*spliced X-Box Binding Protein 1*]) et accroît ainsi son activité. Dans ce travail, plusieurs approches ont été utilisées pour augmenter l'activité d'IKK β dans le foie de souris obèses. En conséquence, il a été observé une augmentation de l'activité de XBP1s, une réduction du stress du réticulum, et une nette amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'homéostasie du glucose. En conclusion, ces nouveaux éléments mettent en évidence un rôle positif de l'inflammation hépatique sur la régulation glycémique. Cette voie devra désormais être prise en compte pour mieux comprendre le diabète de type 2.

Bertrand Duvillié, INSERM U1021, institut Curie, Orsay.

• Liu J, Ibi D, Taniguchi K et al. Inflammation improves glucose homeostasis through IKK β -XBP1s interaction. *Cell* 167(4):1052-1066.e18.

Quand la surrénale se prend pour un cerveau

La dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (DMPS), en anglais *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease* (PPNAD), est une cause rare de syndrome de Cushing indépendant de l'adrénocorticotrophine. L'atteinte surrénalienne peut être isolée ou s'inscrire dans le contexte d'un complexe de Carney (ORPHA1359). La DMPS est liée à des mutations inactivatrices de la sous-unité régulatrice 1A de la protéine kinase A (PRKAR1A). Ces mutations entraînent une augmentation de l'activité catalytique de la protéine kinase A.

Grâce à une collaboration entre le service d'endocrinologie de l'institut Cochin, animé par J. Bertherat (Centre de référence des maladies rares de la surrénale), et le service de génétique endocrinienne de C. Stratakis, au National Institutes of Health de Bethesda (États-Unis), l'équipe de H. Lefebvre a étudié la voie de signalisation de la sérotonine dans les tissus surrénaux de patients atteints de DMPS. Chez le sujet sain, la sérotonine, produite par les mastocytes sous-capsulaires est connue pour contribuer au contrôle de la sécrétion d'aldostérone sans affecter la production de cortisol. En revanche, les résultats obtenus in vitro sur les tissus de patients atteints de DMPS révèlent l'apparition d'une boucle sérotoninergique stimulatrice anormale participant à la genèse de l'hypercortisolisme. En effet, l'augmentation de l'activité catalytique de la protéine kinase A favorise à la fois l'expression de la forme neuronale de

la tryptophane hydroxylase 2 (Tph2), enzyme impliquée dans la synthèse de sérotonine, et des récepteurs de la sérotonine de type 4, 6 et 7. Cette boucle sérotoninergique stimulatrice renforce la production de cortisol.

La découverte de ce mécanisme physiopathologique suggère que les patients atteints d'une DMPS pourraient bénéficier de traitements utilisant des agents capables de bloquer la synthèse périphérique de sérotonine, tels que les inhibiteurs de la tryptophane hydroxylase qui sont en cours de développement pour la prise en charge du syndrome carcinoïde.

Estelle Louiset, Inserm U982, université de Normandie

• Bram Z, Louiset E, Ragazzon B et al. PKA regulatory subunit 1A inactivating mutation induces serotonin signaling in primary pigmented nodular adrenal disease. *JCI Insight* 2016;1(15):e87958.

Le récepteur des mélanocortines de type 4 dans le sang

Le récepteur des mélanocortines de type 4 (MC4) joue un rôle essentiel dans le contrôle de la balance énergétique en régulant au niveau hypothalamique le comportement alimentaire. On sait que le déficit en récepteur MC4 est responsable d'une obésité sévère, et des polymorphismes au voisinage du gène codant le récepteur MC4 (rs17782313 et rs17700633) ont été associés à l'obésité chez l'adulte.

L'étude IDEFICS, réalisée chez 16 228 enfants âgés de 2 à 9 ans répartis dans huit pays européens, visait à évaluer si ces variants gé-

tiques et le niveau d'expression du récepteur MC4 sont responsables du développement de l'obésité durant l'enfance. Cette étude montre que le variant rs17782313 est fréquemment associé à un indice de masse corporelle élevé et à une forte prise de poids durant l'enfance. Par ailleurs, ce travail révèle d'une façon inattendue que le niveau d'expression du récepteur MC4 dans les éléments figurés du sang est corrélé positivement aux apports de lipides, et négativement à la masse grasse et à la consommation de sucre.

Puisqu'il est clairement démontré que le régime hyperlipidique augmente l'expression hypothalamique du récepteur MC4 chez l'animal de laboratoire, l'étude IDEFICS suggère que, chez l'enfant, le niveau d'expression du récepteur MC4 dans les cellules sanguines pourrait refléter son expression hypothalamique.

Estelle Louiset, Inserm U982, université de Normandie

• Lauria F, Siani A, Pico C et al. A common variant and the transcript levels of MC4R gene are associated with adiposity in children: the IDEFICS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4229-36.

Synergie de bactéries intestinales et de la chimiothérapie anticancéreuse

On sait que le microbiote intestinal peut jouer un rôle dans la cancérogenèse colique et extra-intestinale en contribuant à l'apparition de métabolites toxiques ou en induisant un milieu inflammatoire générant des altérations de l'ADN ou un échappement immunitaire.

Mais d'autres observations suggèrent que certaines bactéries jouent un rôle favorable contre le cancer. Par ailleurs, certains antimétabolites, tels que le cyclophosphamide, altèrent la symbiose entre la muqueuse intestinale et le microbiome, ce qui peut modifier la réponse immunitaire.

Deux "oncomicrobiotiques", *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestinihominis*, le premier à Gram positif et le second à Gram négatif, se sont révélés capables d'augmenter la réponse des cellules Th₁₇ et Th₁, respectivement. De plus, ils interagissent avec les récepteurs NOD₂ intestinaux et limitent l'apoptose épithéliale. R. Daillère et al. ont montré que *E. hirae* et *B. intestinihominis* renforçaient les effets anticancéreux du cyclophosphamide dans une série de 38 patients atteints de cancer du poumon ou de l'ovaire à un stade avancé. *E. hirae* subit une translocation depuis le grêle jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires et augmente le rapport CD8/Treg, tandis que *B. intestinihominis* du côlon facilite l'infiltration de cellules $\gamma\delta$ produisant de l'INF γ dans les lésions cancéreuses. Ainsi, en modifiant le micro-environnement tumoral, ces 2 oncomicrobiotiques augmentent l'effet immunomodulateur du cyclophosphamide, ce qui pourrait améliorer la survie des patients.

Jean-Michel Lecerf, institut Pasteur, Lille.

• Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity* 2016;45(4):931-43.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef.

Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans les bases de données internationales ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) et Thomson Reuters, partenariats avec les sociétés savantes (SFE, GRIO),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.