

## Unité 1011 : Récepteurs Nucléaires, Maladies Cardiovasculaires et Diabète

### Information presse

---

L'obésité bouleverse les mécanismes de régulation de l'expression des gènes dans le tissu adipeux

**Des chercheurs de l'Unité Inserm UMR 1011 – Université Lille 2 – Institut Pasteur de Lille ont identifié, en collaboration avec l'unité Inserm UMR 859 - Université Lille 2, l'unité CNRS UMR 5241 – Université Paul Sabatier et l'Institut de Recherches Servier, le rôle particulier d'un composant du système ubiquitine/protéasome (système qui élimine les protéines non-conformes) dans la reconfiguration de l'activité d'un récepteur nucléaire qui contrôle notamment le métabolisme lipidique. Cette découverte, qui met l'accent sur un mécanisme original de perturbation des réponses cellulaires en réponse à des stress métaboliques, ouvre de nouvelles pistes de recherche pour la conception de molécules plus actives dans le traitement du diabète. Ces travaux sont publiés dans le numéro de mai 2010 du *Journal of Clinical Investigation* (J.C.I.).**

Le diabète de type 2 se manifeste à l'âge adulte. Il est précédé par un état de résistance à l'insuline, contrairement au diabète de type 1 qui apparaît dès l'enfance et résulte d'une insuffisance, voire une absence de sécrétion de cette hormone due à la dégradation du pancréas endocrine. Cette résistance à l'insuline est d'abord compensée par le pancréas endocrine, qui augmente la sécrétion d'insuline, puis les fonctions du pancréas se dégradent par « épuisement ». Une réponse inflammatoire et un stockage des graisses inappropriés dans les tissus autres que le tissu adipeux jouent un rôle essentiel dans l'acquisition de la résistance à l'insuline des tissus utilisateurs du glucose.

Dans le traitement du diabète de type 2, il existe diverses stratégies pharmacologiques, qui vont du contrôle de la synthèse du glucose par le foie à la stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Une stratégie efficace est la restauration de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (muscle squelettique, foie, tissu adipeux) via l'activation d'un récepteur nucléaire appelé Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ou PPARgamma. Des activateurs synthétiques de PPARgamma sont actuellement utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (Actos®, Avandia®). Un traitement par les ligands (molécules se fixant sur des protéines) synthétiques de PPARgamma contrecarre la réponse inflammatoire et induit une augmentation du nombre d'adipocytes (cellules spécialisées dans le stockage des graisses) dans le tissu adipeux sous cutané. Cela engendre une relocalisation des acides gras vers leur lieu de stockage naturel. De manière surprenante, ce mécanisme est inopérant chez des sujets normaux. Les effets secondaires des activateurs synthétiques de PPARgamma <sup>(1)</sup> justifient, néanmoins, le développement de molécules possédant des activités plus ciblées <sup>(2)</sup>. Cela nécessite une connaissance approfondie de leur mécanisme d'action dans les conditions d'utilisation de ces médicaments, *i.e.* dans des conditions pathologiques.

L'équipe de Philippe Lefebvre de l'Unité Inserm UMR1011 – Université Lille 2 – Institut Pasteur de Lille, dirigée par Bart Staels, a démontré que l'expression d'un composant du système ubiquitine-protéasome (UCH-L1) augmentait spécifiquement dans le tissu adipeux viscéral de souris insulino-résistantes et chez des patients obèses et diabétiques. Un manque d'approvisionnement en oxygène (hypoxie) du tissu adipeux viscéral dans ces conditions pathologiques est une explication plausible à la dérégulation de l'expression de UCH-L1. Ceci engendre, in fine, une reconfiguration moléculaire de PPARgamma (en tant que facteur de transcription), qui acquiert ainsi une plus grande sensibilité à une stimulation par les ligands agonistes de PPARgamma in vitro et in vivo. Ce processus convertit ainsi le tissu adipeux viscéral d'un état pro-inflammatoire vers un état métaboliquement actif, et constitue probablement un mécanisme d'adaptation et de défense vis-à-vis de stress métaboliques <sup>(3)</sup>.

Ces travaux soulignent également l'importance de la recherche fondamentale dans la conception de nouveaux médicaments. Ils conditionnent la mise en place de méthodes de criblage pertinentes dans le cadre des pathologies visées.

**Source:**

1. Carmona, M.C., Lefebvre, P., Lefebvre, B., Galinier, A., Louche, K., Jeanson, Y., Nibbelink, M., Fernandez, Y., Dacquet, C., Pénicaud, L. and Casteilla, L. ***Co-administration of Coenzyme Q prevents rosiglitazone-induced adipogenesis in ob/ob mice.*** Int.J.Obesity, 2009, 33: 204-211
2. Carmona , M.C., Louche, K., Lefebvre, B., Pilon, A., Hennuyer, N., Audinot-Bouchez, V., Fievet, C., Torpier, G., Formstecher, P., Renard, P., Lefebvre, P., Dacquet, C.,Staels, B. Casteilla, L.and Pénicaud, L. ***S 26948, a new specific PPAR $\gamma$  modulator (SPPARM) with potent antidiabetic and antiatherogenic effects.*** Diabetes, 2007, 56:2797-2808.
3. Lefebvre, B., Benomar, Y., Guédin, A., Langlois, A., Hennuyer, N., Dumont, J., Bouchaert, E., Dacquet, C., Pénicaud, L., Casteilla, L., Pattou, F., Ktorza, A., Staels, B., and Lefebvre, P. ***The proteasomal degradation of retinoid X receptor alpha reprograms peroxisome proliferator-activated receptor gamma transcriptional activity in obesity.*** J. Clin. Invest., 2010, 120(5) : xxxx-xxxx.

**Contact chercheurs:****Philippe Lefebvre**

Unité Inserm -Université Lille 2 UMR1011 – Université Lille Nord de France – UDSL – Institut Pasteur de Lille

Tél. 03 20 97.42.21

[Philippe-claude.lefebvre@inserm.fr](mailto:Philippe-claude.lefebvre@inserm.fr)

**Bart Staels**

Tél. 03 20 87 78 25

[Bart.staels@pasteur-lille.fr](mailto:Bart.staels@pasteur-lille.fr)

**Contact presse :****Aurélie Deléglise**

Chargée de communication

Inserm - Délégation Régionale Nord Ouest

Tél. 03 20 29 86 72

[aurelie.deleglise@inserm.fr](mailto:aurelie.deleglise@inserm.fr)