

Allocation SFD-Abbott Diabetes Care 2015

« Inflammasome et diabète de type 2: Implication de REDD1 ».

Sophie Giorgetti-Peraldi, INSERM U1065, C3M, Batiment ARCHIMED, Nice

INTRODUCTION

La prévalence du diabète a largement augmenté au cours des dernières années dans le monde. Le diabète est une cause importante de mortalité et de morbidité. Le diabète est associé à de nombreuses pathologies comme des pathologies cardiovasculaires, des maladies rénales, une rétinopathie ou une neuropathie diabétique. Le diabète est également associé à une augmentation de la mortalité, puisqu'il représente la 7^{ème} cause de décès dans le monde ¹. Une étude récente suggère que la mortalité due au diabète est largement sous-évaluée et que le diabète pourrait être responsable de 12% des décès en 2010 aux Etats-Unis le plaçant à la troisième place des causes de mortalité ². La prévalence d'apparition du diabète est corrélée avec l'obésité. L'obésité se traduit par un remodelage du tissu adipeux avec une hypertrophie et une hyperplasie du tissu adipeux, et une augmentation de la présence de cellules immunitaire, comme des macrophages pro-inflammatoires, au sein du tissu. De plus, le remodelage du tissu adipeux s'accompagne également de l'apparition de zones d'hypoxie dans le tissu. L'hypoxie induit le développement d'un état inflammatoire en stimulant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF- α , l'IL-6 ou l'IL-1 β , contribuent au développement d'une résistance à l'insuline en affectant la voie de signalisation de l'insuline. Lors de l'obésité, la modification de la perméabilité bactérienne entraîne une augmentation de l'endotoxémie. Le lipopolysaccharide (LPS) active les récepteurs TLR4 et les voies de signalisation comme celles des MAP kinases et de NF- κ B pour induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β . L'IL-1 β est sécrété par l'intermédiaire de l'activation d'une plateforme multi-protéique appelée l'inflammasome NLRP3 et par l'activation de la caspase-1.

Dans le laboratoire, nous étudions les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline dans le tissu adipeux lors de l'obésité. Nous avons démontré que l'hypoxie induit la résistance à l'insuline adipocytaire en inhibant la formation des cavéoles, qui sont des invaginations membranaires indispensables à la transmission du signal de l'insuline ^{3,4}. Nous avons précédemment identifié la protéine REDD1, une protéine induite en réponse à l'hypoxie par l'intermédiaire de l'activité du facteur de transcription HIF-1, comme étant impliqué dans la voie de signalisation de l'insuline ^{5,6}.

RESULTATS OBTENUS

Dans ce projet soutenu par une allocation SFD/Abbott Diabetes Care, nous avons étudié le rôle de REDD1 dans le développement de l'inflammation dans le tissu adipeux. L'expression de REDD1 est augmentée en réponse au LPS dans le tissu adipeux épidydimaire et des macrophages dérivés de la moelle osseuse. En utilisant des souris invalidées pour REDD1 (REDD1^{-/-}), nous observons que ces souris sont protégées de l'inflammation puisque l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-6 et l'IL-1 β , est diminuée dans le tissu adipeux des souris injectées au LPS par rapport à des souris sauvages. Cette diminution est associée à une inhibition de l'activation de p38 MAPK, JNK, NF κ B et de l'inflammasome NLRP3 ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de l'IL-1 β en réponse au LPS et ATP dans les macrophages dérivés de la moelle osseuse obtenus à partir des souris REDD1^{-/-}. Au niveau mécanistique, bien qu'il soit démontré que REDD1 est un inhibiteur de mTORC1, la diminution de l'activation des voies inflammatoires observées dans les cellules REDD1^{-/-} est indépendante de l'activation de mTORC1. Il semblerait que l'absence de REDD1 entraîne une

diminution du stress oxydatif dans les macrophages, associée à une diminution de l'expression de Nox-1, une enzyme pro-oxydante, et une augmentation de l'expression de GPx3, une enzyme impliquée dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène.

In vitro, il est possible de recréer un dialogue entre les adipocytes et les macrophages par un système de coculture. Lors d'une coculture entre des adipocytes et des macrophages dérivés de moelle osseuse, les macrophages secrètent des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β , qui altèrent la voie de signalisation de l'insuline des adipocytes. Par contre, l'inactivation de REDD1 dans des macrophages inhibe l'apparition d'une résistance à l'insuline adipocytaire. Nos travaux suggèrent que REDD1 joue un rôle important dans la réponse inflammatoire. Ces résultats sont en révision dans la revue « Scientific reports ».

En parallèle, nous étudions le phénotype des souris REDD1^{-/-} soumises à un régime riche en graisses. Nos résultats préliminaires indiquent que l'inactivation de REDD1 n'inhibe pas le développement de l'obésité et n'améliore pas le profil métabolique des souris soumises à un régime riche en graisses.

REFERENCES

- 1 Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* **387**, 1513-1530, (2016).
- 2 Stokes, A. & Preston, S. H. Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. *Plos One* **12**, e0170219, (2017).
- 3 Regazzetti, C. et al. Hypoxia inhibits Cavin-1 and Cavin-2 expression and down-regulates caveolae in adipocytes. *Endocrinology* **156**, 789-801, (2015).
- 4 Regazzetti, C. et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes* **58**, 95-103, (2009).
- 5 Regazzetti, C., Bost, F., Le Marchand-Brustel, Y., Tanti, J. F. & Giorgetti-Peraldi, S. Insulin induces REDD1 expression through hypoxia-inducible factor 1 activation in adipocytes. *J Biol Chem* **285**, 5157-5164 (2010).
- 6 Regazzetti, C. et al. Regulated in Development and DNA Damage Responses -1 (REDD1) Protein Contributes to Insulin Signaling Pathway in Adipocytes. *PLoS One* **7**, e52154 (2012).

PRESENTATIONS LORS DE CONGRES

- Pastor, F., Dumas, K., Ceppo, F., Djedaini, M., Cormont, M., Bost, F., Tanti, JF., Giorgetti-Peraldi, S. Implication de REDD1 (Regulated in development and DNA Damage response-1) dans l'activation de l'inflammasome. Congrès Société Francophone du Diabète, 24-27 mars 2015, Bordeaux- communication orale
- Pastor, F., Dumas, K., Ceppo, F., Djedaini, M., Cormont, M., Bost, F., Tanti, JF., Giorgetti-Peraldi, S. Implication of REDD1 (Regulated in Development and DNA Damage response-1) in the activation of the inflammasome. Journée de l'Ecole Doctorale de Nice, 2015- présentation affichée
- Pastor, F., Dumas, K., Ceppo, F., Djedaini, M., Cormont, M., Bost, F., Tanti, JF., Giorgetti-Peraldi, S. Implication of REDD1 (Regulated in Development and DNA Damage response-1) in the activation of the inflammasome. Symposium "Inflammation and Disease" 2015, Nice- présentation affichée
- Pastor, F., Dumas, K., Barthelemy, MA., Cormont, M., Bost, F., Tanti, JF., Giorgetti-Peraldi, S. Implication of REDD1 (Regulated in Development and DNA Damage response-1) in the activation of inflammatory pathways. Journée de l'Ecole Doctorale de Nice, 2016- communication orale
- Dumas, K., Pastor, F., Cormont, M., Tanti, JF., Giorgetti-Peraldi, S. L'inactivation de REDD1 entraîne une diminution de l'inflammation chez les souris soumises à un régime normal mais accentue la réponse inflammatoire après un régime riche en graisses. Congrès Société Francophone du Diabète, 2017, Lille- présentation affichée

PUBLICATION

Pastor, F., Dumas, K., Barthelemy, MA., Regazzetti, C., Druelle, N., Peraldi, P., Cormont, M., Tanti, JF., Giorgetti-Peraldi, S. REDD1 regulates IL-1 β expression through NF- κ B and NLRP3 inflammasome. 2017, Scientific reports, en révision