



CO-078 Métabolisme Intestin, microbiote 2019

Le récepteur nucléaire FXR interfère avec la réponse incrétine aux acides gras à chaîne courte, métabolites dérivés des prébiotiques

Sarah DUCASTEL (1), Véronique TOUCHE (1), Emilie DORCHIES (1), Emmanuelle VALLEZ (1), Alexis BOULINGUIEZ (1), Nathalie DELZENNE (2), Anne TAILLEUX (1), Bart STAELS (1), Sophie LESTAVEL (1)

1. U1011- Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur Lille, EGID, Lille, France Lille,
2. Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique Bruxelles,

Introduction

L'invalidation et l'inhibition du récepteur nucléaire FXR (totale ou intestinale) protègent de l'obésité et de l'insulino-résistance induites par un régime riche en graisses. Nous avons précédemment montré que l'activation de FXR diminue la production et la sécrétion en réponse au glucose de GLP-1, incrétine produite et sécrétée par les cellules entéroendocrines de type L. Nous étudions ici le rôle de FXR dans la réponse des cellules L aux acides gras à chaîne courte (SCFA), métabolites produits par fermentation des fibres alimentaires par le microbiote intestinal, capables d'induire la sécrétion de GLP-1 en se liant à leur récepteur membranaire FFAR2.

Matériels et Méthodes

L'étude est réalisée sur des souris WT et FXR-KO, traitées par le colesévelam ou après 4 semaines de supplémentation en prébiotiques augmentant la production de SCFA, et sur des cellules GLUTag. FXR est activé par le GW4064. GLP-1 est dosé par ELISA. L'expression de FFAR2 est évaluée par qPCR. La voie de signalisation Gαq de FFAR2 est évaluée in vitro.

Résultats

Nos résultats montrent tout d'abord que le GLP-1 actif plasmatique est augmenté chez les souris FXR KO supplémentées avec les prébiotiques (fructanes de type inuline). L'activation de FXR in vivo diminue l'ARNm de FFAR2 dans le colon et diminue ex vivo la sécrétion de GLP-1 en réponse aux agonistes naturels et synthétiques de FFAR2. À l'inverse, chez les souris FXR KO ou traitées avec le colesévelam, séquestrant des acides biliaires qui diminue l'activité transcriptionnelle de FXR intestinal, l'ARNm de FFAR2 est augmenté dans le colon. In vitro, l'activation de FXR dans la lignée de cellules L GLUTag diminue l'ARNm de FFAR2, la signalisation de FFAR2 et la sécrétion de GLP-1 en réponse aux SCFA et aux agonistes synthétiques de FFAR2.

Conclusion

L'activation de FXR diminue la réponse des cellules L aux SCFA en termes de sécrétion de l'incrétine GLP-1, au moins en partie via la diminution de l'expression de l'ARNm et de la signalisation de FFAR2. Ainsi, inhiber FXR dans l'intestin, en permettant d'augmenter la réponse des cellules L à différents nutriments, d'autant plus en association avec des prébiotiques, semble une approche prometteuse dans le traitement du diabète de type 2.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Références bibliographiques :

- 1/ Prawitt et al., Diabetes 2011;
- 2/ Li et al., Nat Comm 2013;
- 3/ Jiang et al., JCI 2015;
- 4/ Jiang et al., Nat Comm 2015;
- 5/ Zhang et al., mSystems 2016;
- 6/ Xie et al., Diabetes 2017;
- 7/ Trabelsi et al., Nat Comm 2015;
- 8/ Tolhurst et al., Diabetes 2012

Mots-clés Incrétine Intestin et diabète Microbiote intestinal