

Paris le 5 octobre 2022

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Métabolisme du glucose et sensibilité à l'insuline : un nouveau rôle des astrocytes

Dans une récente étude consacrée à la régulation du métabolisme énergétique du glucose dans l'organisme, l'équipe de recherche *Contrôle central du comportement alimentaire et de la dépense énergétique* dirigée par le Dr Serge Luquet au laboratoire Biologie Fonctionnelle et Adaptative" (Université Paris Cité, CNRS), en collaboration avec des chercheurs américains et allemands, a montré pour la première fois le rôle prépondérant des astrocytes contenus dans le noyau para-ventriculaire. Jusque-là considérés comme cellules support à l'activité des neurones, les astrocytes s'avèrent capables, grâce à une modulation de leur activité, de contrôler celle des neurones voisins et par voie de conséquence le métabolisme énergétique et le contrôle de la glycémie.

Le cerveau enregistre en permanence des signaux hormonaux et nerveux qui lui permettent de connaître le statut énergétique de l'organisme et d'organiser une réponse adaptée : manger ou au contraire dépenser de l'énergie. Ainsi, le cerveau coordonne d'une part le comportement alimentaire et d'autre part l'activité des tissus en périphérie et le métabolisme général. Par exemple, le cerveau peut, pour alimenter les organes, déclencher au niveau des tissus adipeux une libération de l'énergie qu'il stocke sous forme de lipides. Comment le cerveau envoie-t-il des instructions aux organes ? En envoyant des informations au système nerveux autonome (sympathique et parasympathique), qui lui-même relaie ces signaux, grâce à un ensemble de nerfs partant de la moelle épinière, à l'ensemble des tissus métaboliquement actifs.

Dans le cerveau, l'hypothalamus est reconnu comme une zone importante impliquée dans les mécanismes de régulation du métabolisme énergétique. Dans cette zone particulière, plusieurs groupes de neurones, appelés « noyaux », sont mobilisés et notamment le noyau para-ventriculaire (PVN) qui contient plusieurs populations de cellules contrôlant directement le métabolisme. En effet, aux côtés des neurones se trouvent des cellules appelées astrocytes, très nombreuses et dont le rôle était jusque-là essentiellement connu pour être un support à l'activité des neurones, notamment en leur fournissant l'énergie nécessaire pour fonctionner. L'idée que les astrocytes pourraient avoir une fonction bien au-delà de leur activité de subalternes commence lentement à émerger. Cependant, leur rôle dans la régulation du métabolisme reste très méconnu.

C'est cette question que Mme Daniela Herrera Moro Chao, post-doctorante et première auteure de ce travail, a voulu explorer en étudiant la fonction précise des astrocytes du PVN pour évaluer leur rôle dans le mécanisme de régulation du métabolisme énergétique.

À cette fin, les chercheurs et chercheuses ont utilisé des outils, disponibles depuis peu de temps, qui permettent de manipuler, *in vivo*, des populations cellulaires précises, ici les astrocytes. Dans son étude pré-clinique sur la souris, l'équipe de recherche a, grâce à des techniques de génie génétique dites de « chemogénétique », modifié les astrocytes du PVN pour les forcer à produire, à leur surface, un récepteur (protéine) capable de fixer des molécules synthétiques spécifiques, qui sont injectées en périphérie dans l'organisme. Ainsi, selon la molécule injectée, les scientifiques ont montré qu'il est possible d'agir sur l'activité de ces astrocytes en l'augmentant ou en la diminuant. Une fois cette stratégie validée, la question se posait de savoir comment cette variation d'activité des astrocytes se répercute sur l'activité des neurones voisins et quelles sont les conséquences sur le métabolisme

général : la prise alimentaire, le stockage et la dépense énergétique, le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline (deux aspects critiques dans le diabète notamment).

Pour répondre à cette question, l'équipe de recherche a comparé l'évolution de la quantité de glucose dans le temps chez deux groupes de souris, normales ou obèses à cause d'une alimentation trop riche en graisse, selon qu'ils ont augmenté ou diminué l'activité des astrocytes du noyau para-ventriculaire. Ils ont alors donné du glucose aux différents groupes de souris et suivi la quantité d'insuline libérée au cours du temps et son effet sur la diminution de la quantité de glucose dans le sang. Ils ont constaté que, pour obtenir la même diminution du taux de glucose dans le sang, il faut une quantité d'insuline 2 fois plus importante chez les souris normales dont les astrocytes ont été stimulés pour accroître leur activité, que chez celles dont les astrocytes n'ont pas été stimulés. Ceci signifie que l'augmentation d'activité des astrocytes du PVN induit une insulino-résistance (diminution de la tolérance au glucose). Ce phénomène est encore plus marqué chez les souris obèses. L'augmentation d'activité des astrocytes du PVN détériore donc le métabolisme énergétique de la souris. Inversement, l'équipe de recherche a démontré qu'en agissant sur les astrocytes du PVN pour diminuer leur activité, l'efficacité de l'insuline est meilleure. La diminution de l'activité des astrocytes du PVN améliore donc le métabolisme énergétique de la souris.

L'équipe de recherche démontre par ailleurs que ce mécanisme implique la régulation, par les astrocytes du PVN, de l'activité du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) sur les organes qui répondent à l'insuline et qui utilisent le glucose.

Enfin, l'équipe démontre que ce processus de régulation mobilise la capacité des astrocytes à contrôler la concentration du glutamate (neurotransmetteur et métabolite présent dans les synapses) ce qui leur permet de contrôler directement l'activité des neurones voisins.

Ces travaux permettent de montrer, pour le 1^{er} fois, que l'activité des astrocytes du PVN est capable de dominer celle des neurones voisins et donc, par voie de conséquence, de moduler la sensibilité à l'insuline, la mobilisation du glucose, la dépense énergétique et donc le métabolisme général de la souris. Les astrocytes du noyau para-ventriculaire ont donc un rôle prépondérant sur les neurones voisins et ne sont donc plus de simples fournisseurs d'énergie.

Ces différents résultats permettent d'envisager de nouvelles voies de recherche, se concentrant davantage sur les astrocytes du PVN au cœur des mécanismes de régulation du métabolisme énergétique du glucose impliqué dans certains cas d'obésité. L'idée à explorer serait alors de trouver une thérapeutique capable de diminuer l'activité des astrocytes du PVN pour améliorer les pathologies liées à l'obésité sans pour autant provoquer des effets secondaires à court, moyen et long terme.

Référence : *Hypothalamic astrocytes control systemic glucose metabolism and energy balance*

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.002>

Contact presse : presse@u-paris.fr

Université Paris Cité : Université de recherche intensive pluridisciplinaire, labellisée « Initiative d'Excellence », Université Paris Cité se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l'innovation, et à sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université Paris Cité est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d'un établissement-composante, l'Institut de physique du globe de Paris et d'un organisme de recherche partenaire, l'Institut Pasteur. Université Paris Cité compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche. www.u-paris.fr

CNRS : Le Centre national de la recherche scientifique est une institution publique de recherche parmi les plus reconnues et renommées au monde. Depuis plus de 80 ans, il répond à une exigence d'excellence au niveau de ses recrutements et développe des recherches pluri et inter disciplinaires sur tout le territoire, en Europe et à l'international. Orienté vers le bien commun, il contribue au progrès scientifique, économique, social et culturel de la France. Le CNRS, c'est avant tout 32 000 femmes et hommes et 200 métiers. Ses 1000 laboratoires, pour la plupart communs avec des universités, des écoles et d'autres organismes de recherche, représentent plus de 120 000 personnes ; ils font progresser les connaissances en explorant le vivant, la matière, l'Univers et le fonctionnement des sociétés humaines. Le lien étroit qu'il tisse entre ses activités de recherche et leur transfert vers la société fait de lui aujourd'hui un acteur clé de l'innovation. Le partenariat avec les entreprises est le socle de sa politique de valorisation. Il se décline notamment via près de 200 structures communes avec des acteurs industriels et par la création d'une centaine de start-up chaque année, témoignant du potentiel économique de ses travaux de recherche. Le CNRS rend accessible les travaux et les données de la recherche ; ce partage du savoir vise différents publics : communautés scientifiques, médias, décideurs, acteurs économiques et grand public. Pour plus d'information : www.cnrs.fr