

Rôle du métabolisme des céramides hypothalamiques dans la dérégulation de l'homéostasie glucidique induite par les acides gras

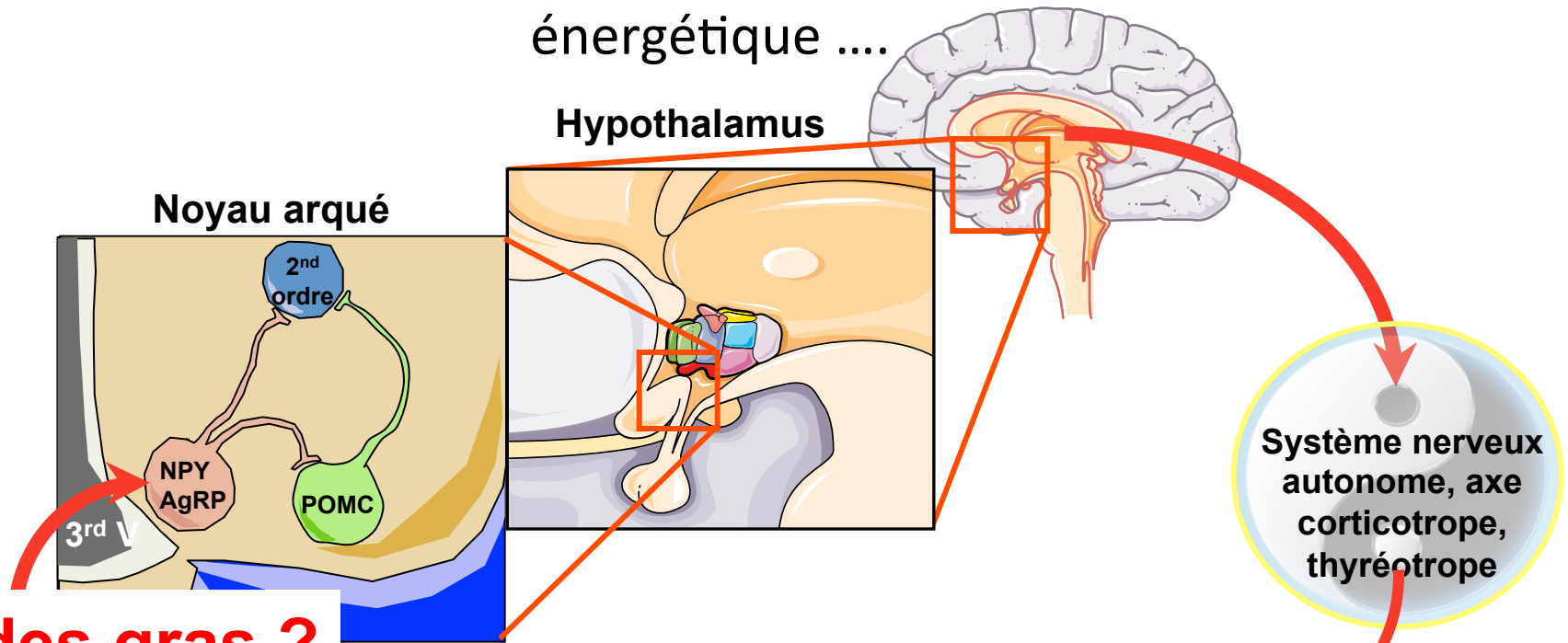
Nicolas Coant

Mélanie Campana, Erwann Philippe, Claude Rouch, Nadim Kassis, Stéphanie Migrenne, Christophe Magnan, Hervé Le Stunff



Équipe HERGE
Université Paris Diderot- CNRS EAC 4413

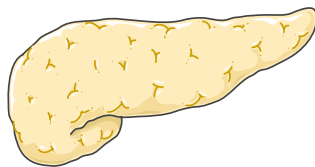
Le système nerveux central est un régulateur important de la balance énergétique



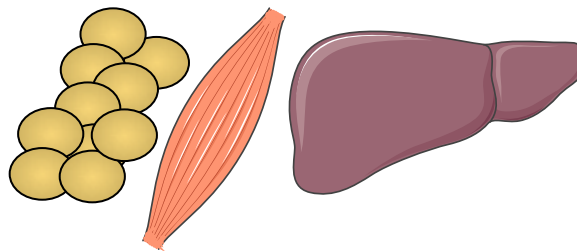
Acides gras ?

Ghréline, insuline, leptine,
hormones gastrointestinales...

Glucose



Sécrétion
d'insuline



Métabolisme
glucidique

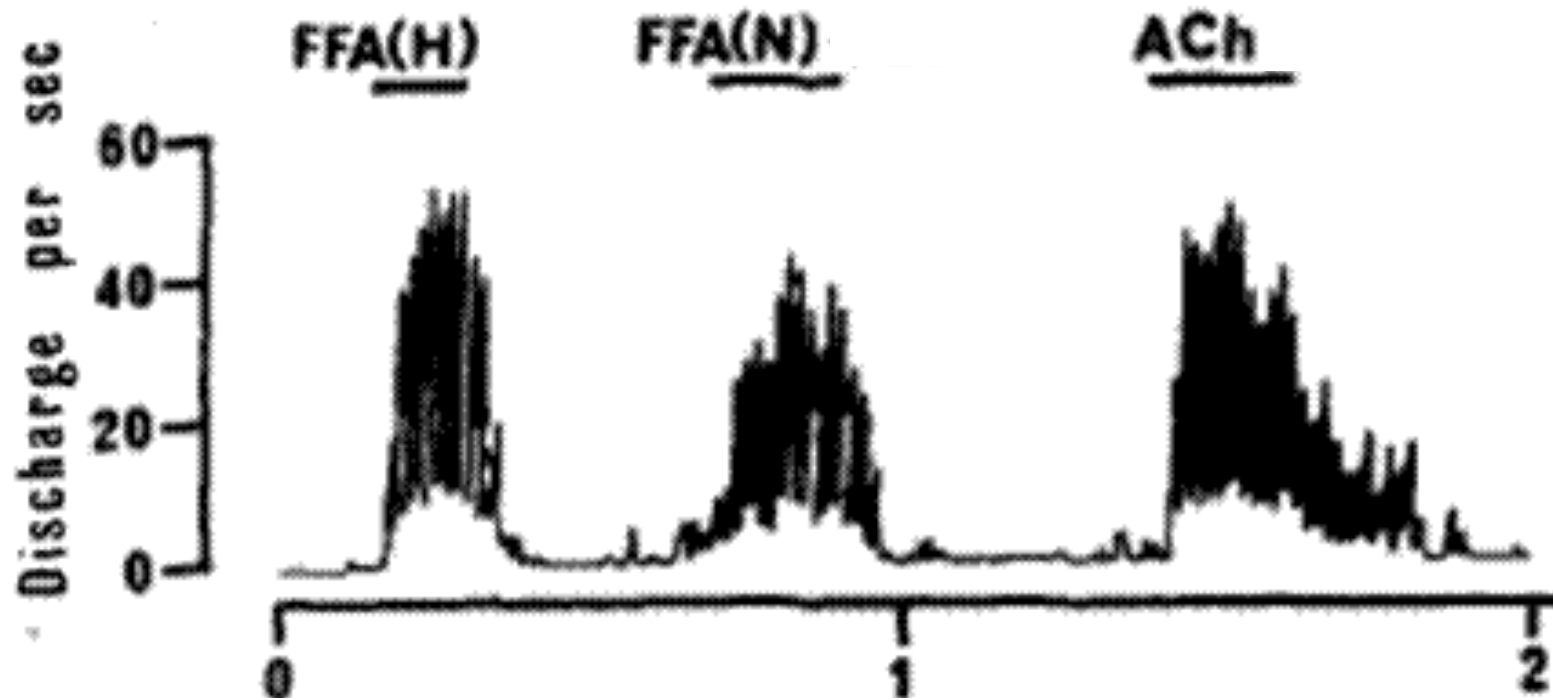


Prise alimentaire et
dépenses énergétiques

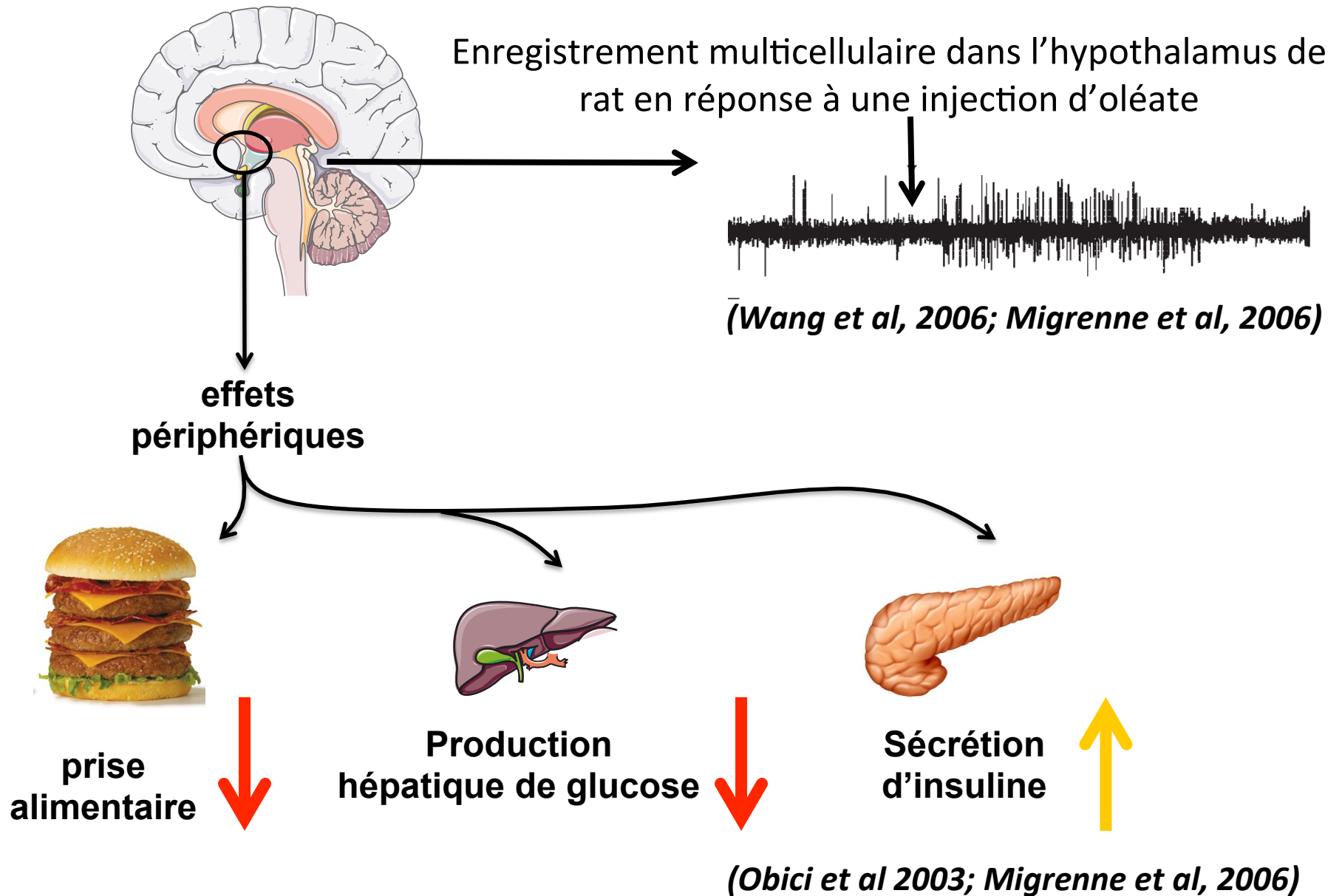
Le cerveau pourrait détecter les variations circulantes acides gras

Effect of free fatty acid on the rat lateral hypothalamic neurons

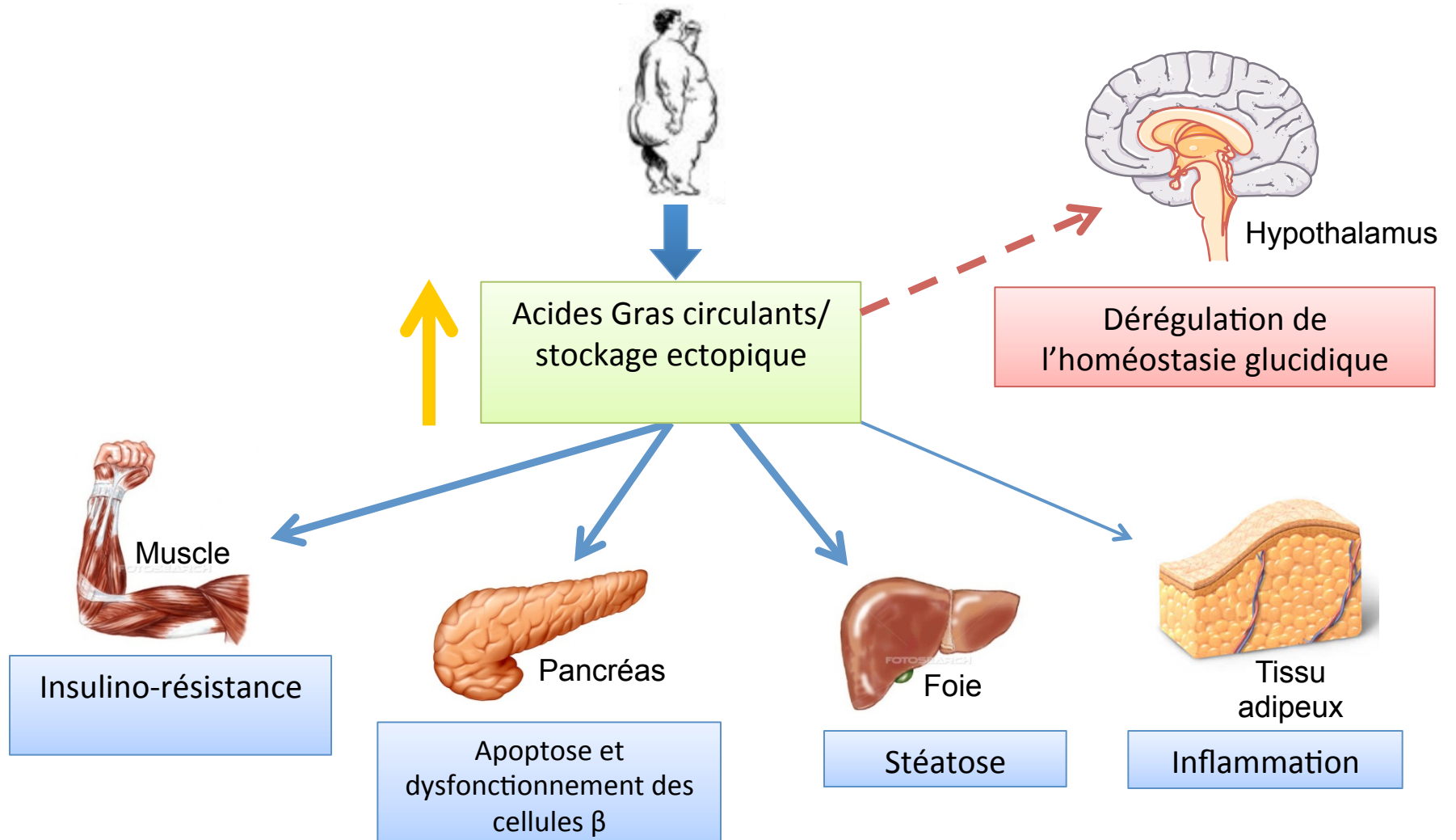
Yutaka Oomura, Tsutomu Nakamura, Mutsuyuki Sugimori and Yasuyuki Yamada, *Physiology & Behavior*, 1975



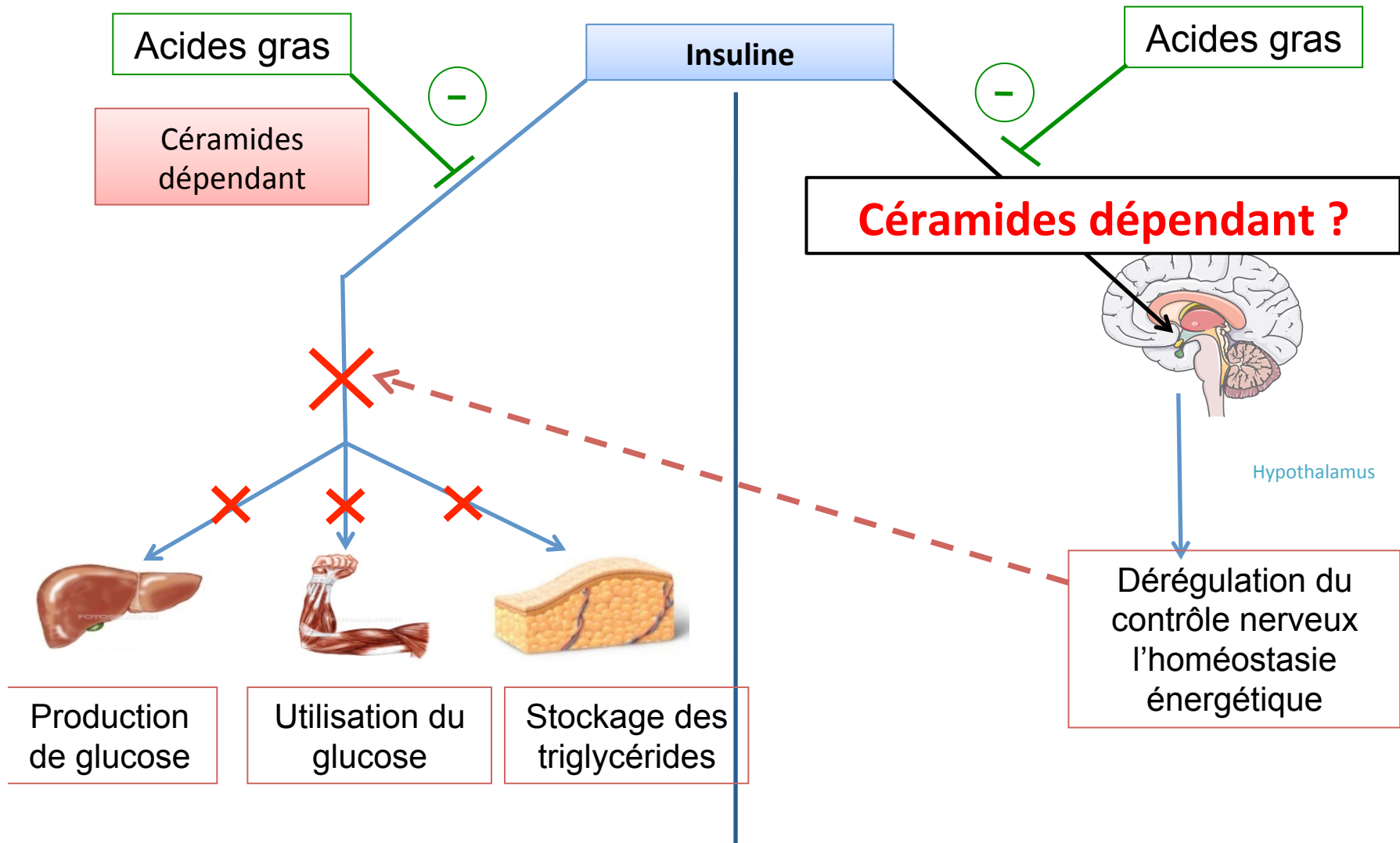
Existence de neurones sensibles aux variations circulantes d'acides gras dans l'hypothalamus



Un excès d'acides gras circulant et/ou un stockage ectopique de triglycérides conduit à l'insulino-résistance au niveau périphérique et hypothalamique (lipotoxicité)



A la périphérie l'apparition de l'insulino-résistance via les acides gras dépend des céramides

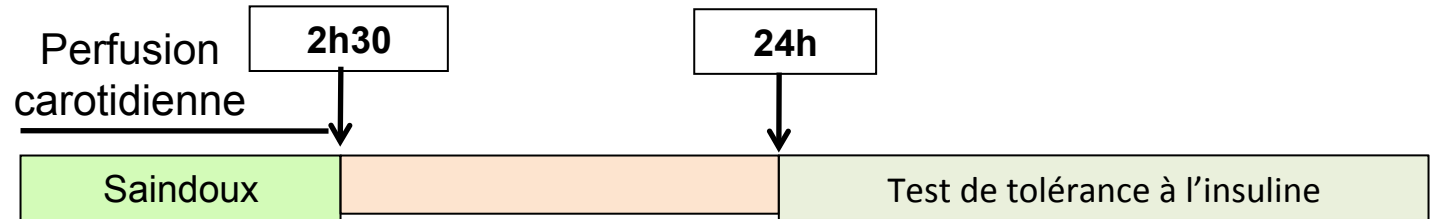


Objectif de l'étude

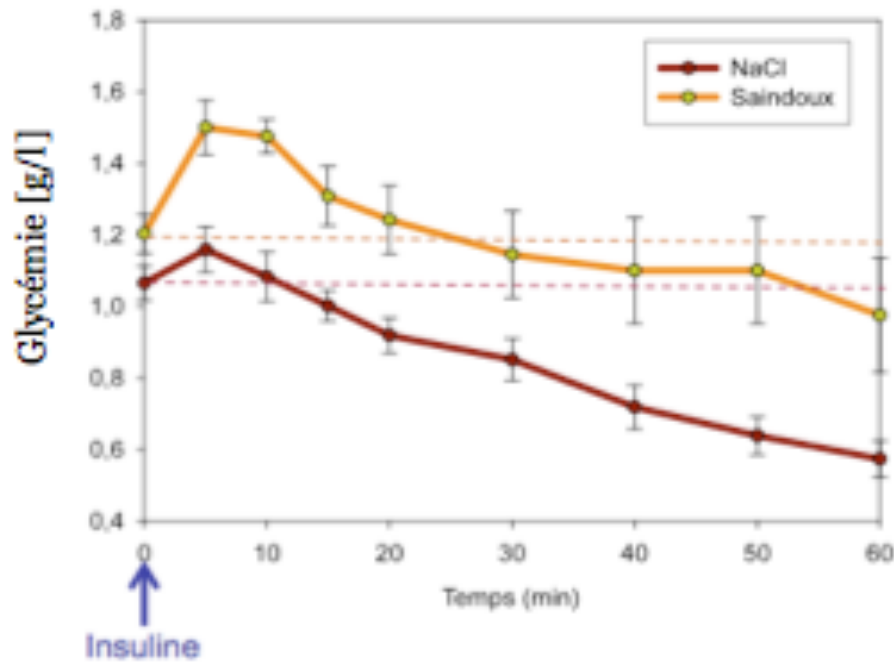
Etudier le rôle des céramides dans la mise en place d'une dérégulation hypothalamique du contrôle nerveux de la balance énergétique



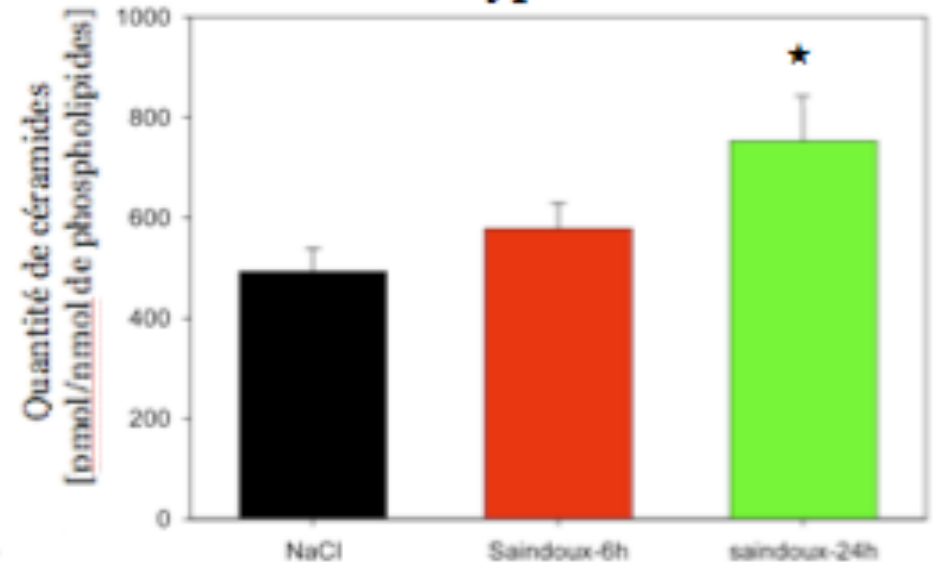
Approche in vivo



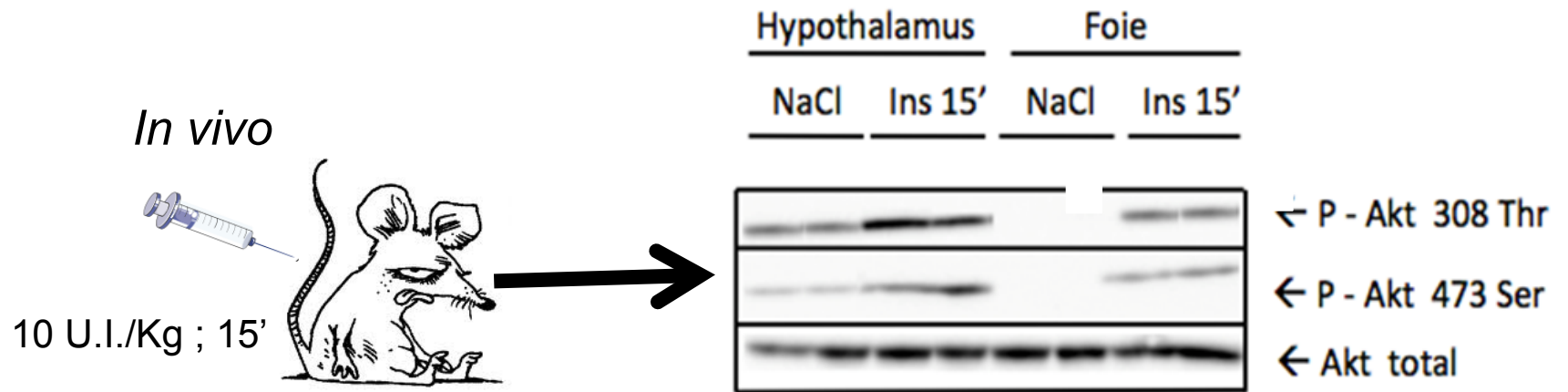
1) Sensibilité à l'insuline



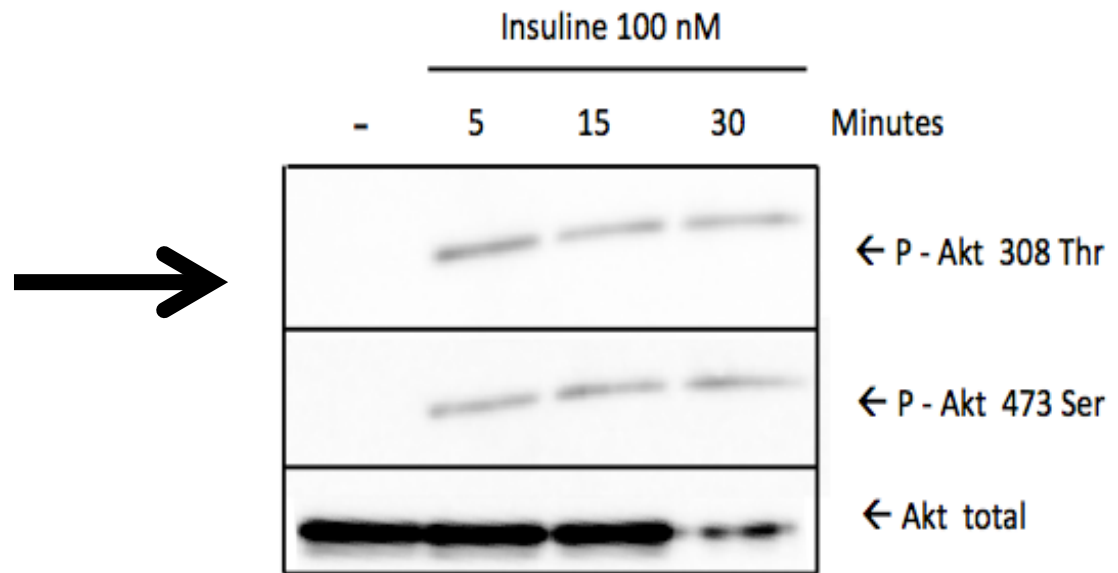
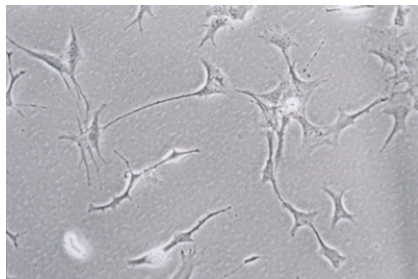
2) Concentration de céramides dans l'hypothalamus



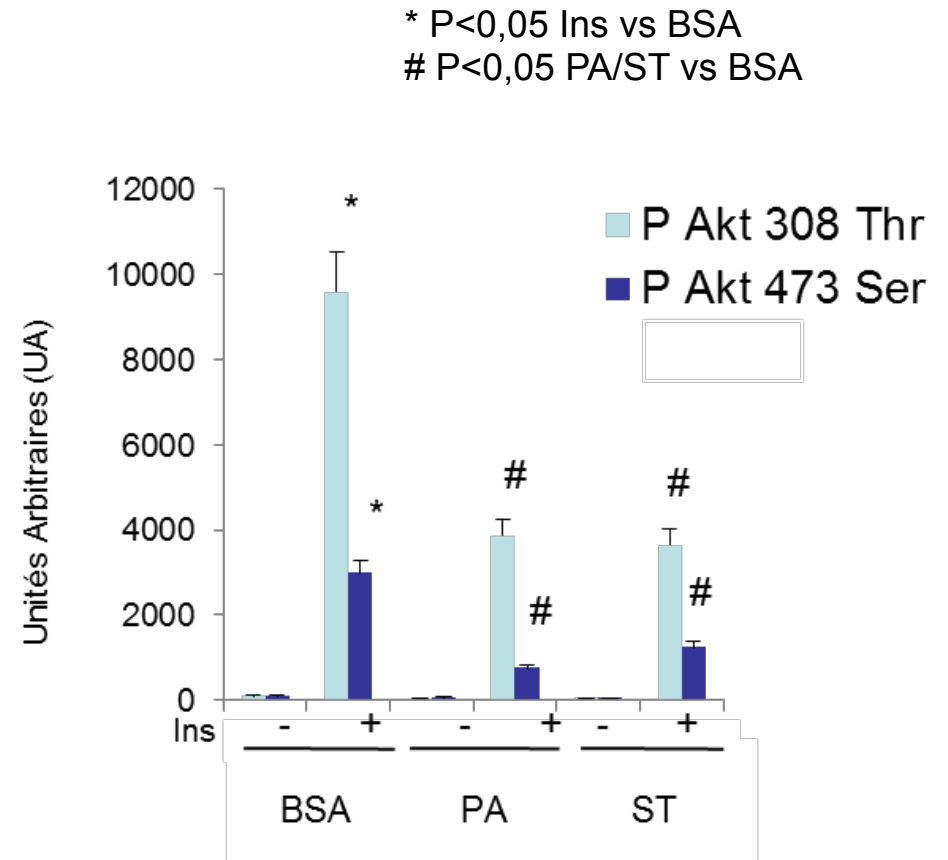
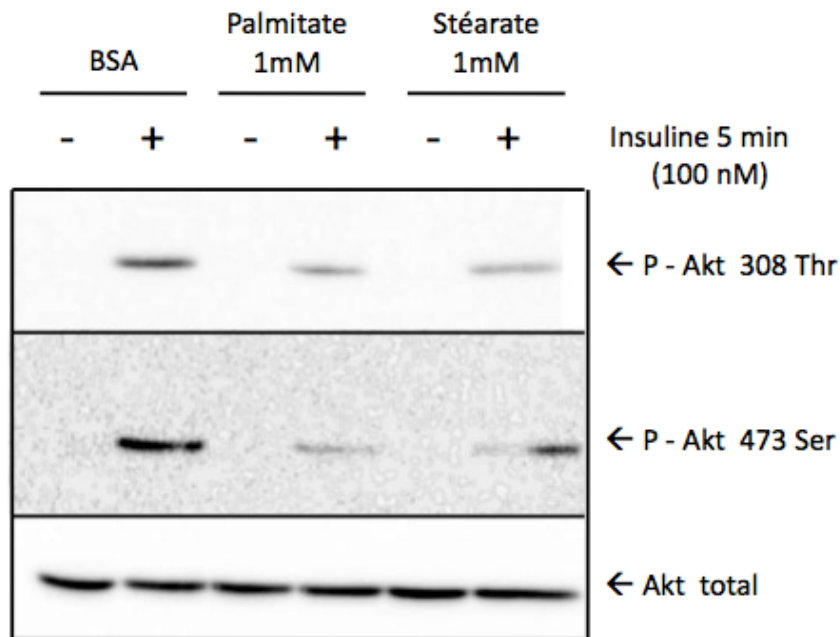
Mesure de la voie insuline dans l'hypothalamus de rat et dans la lignée de cellules hypothalamiques GT1-7



In vitro

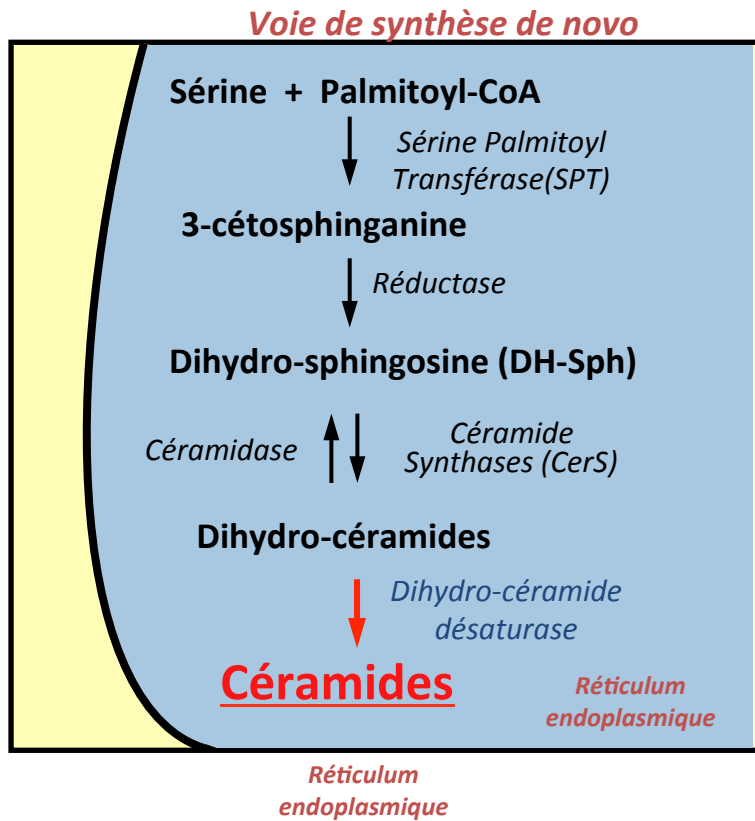


Effets des acides gras saturés sur la réponse insulinique des GT1-7

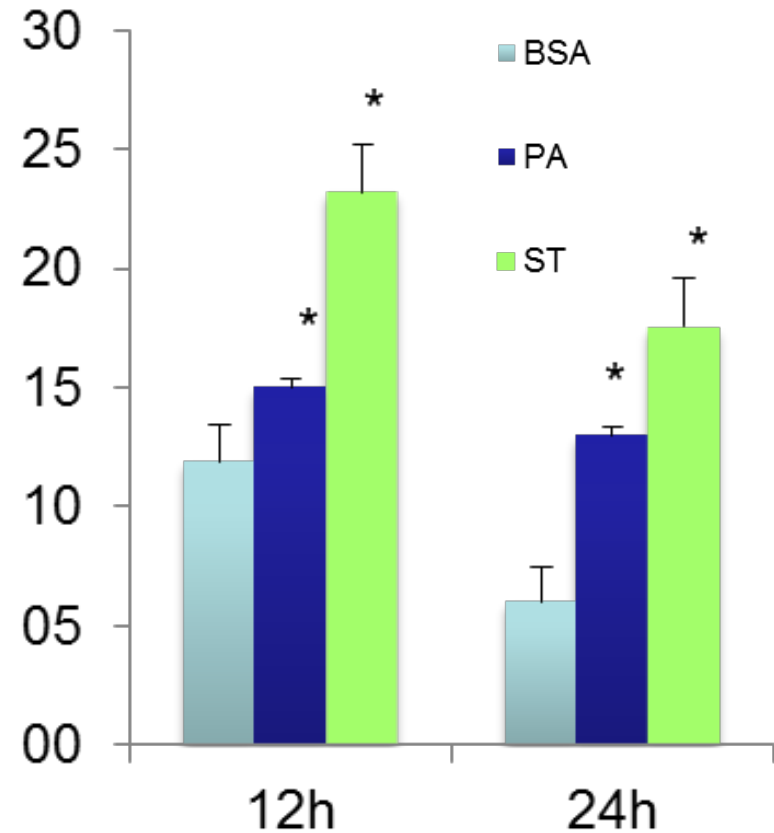


Mécanismes impliqués dans l'insulino-résistance hypothalamique induite par les acides saturés?

Effets des acides gras saturés sur la production de céramides par les GT1-7

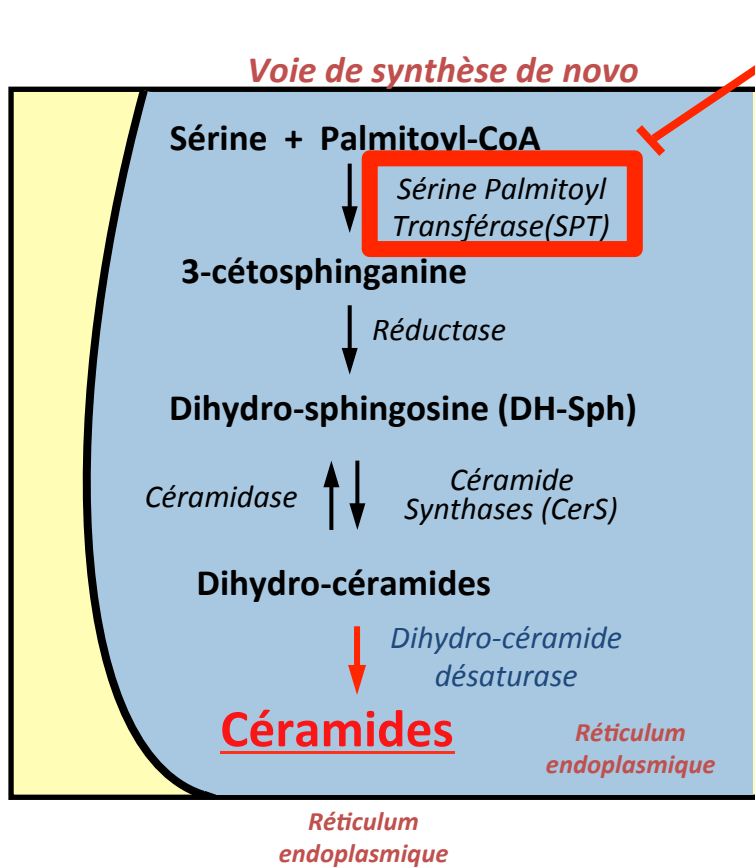


Quantité de céramides
(pmol/nmol de phospholipides)

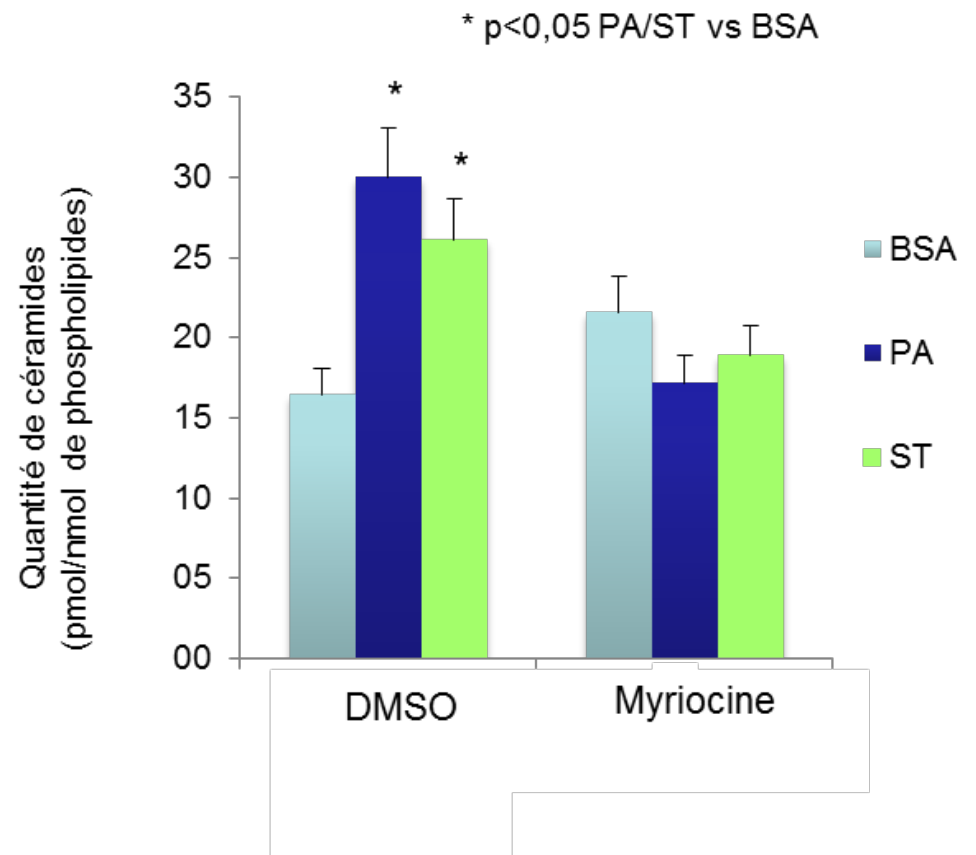


Les acides gras saturés induisent une accumulation de céramide dans l'hypothalamus
Origine des céramides?

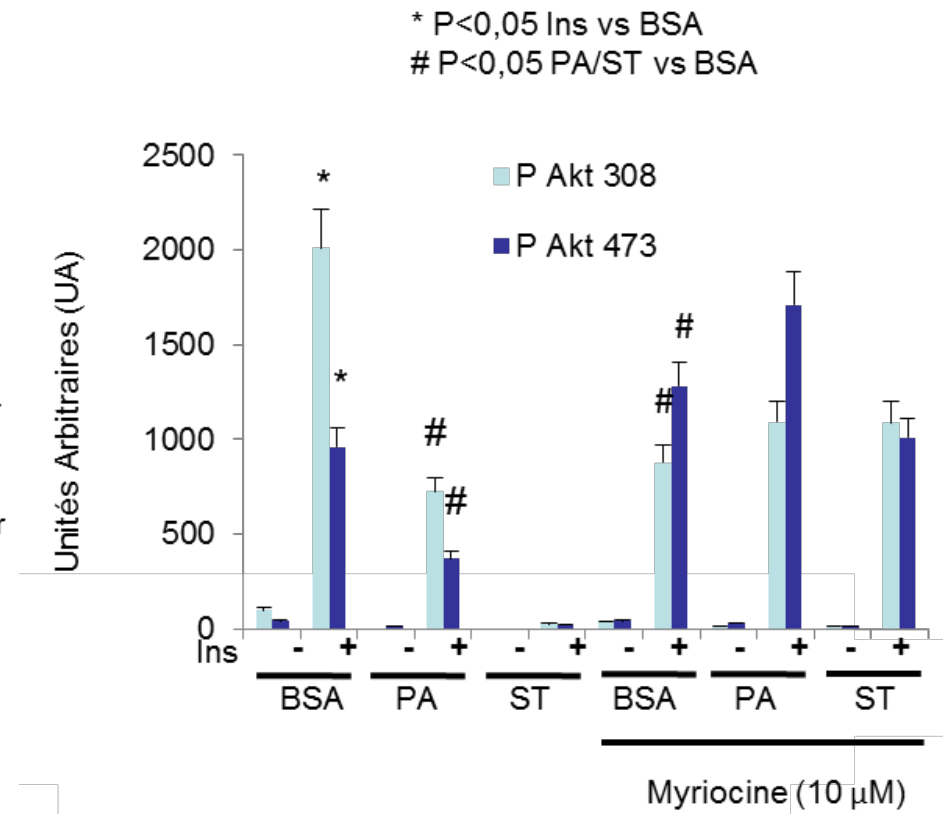
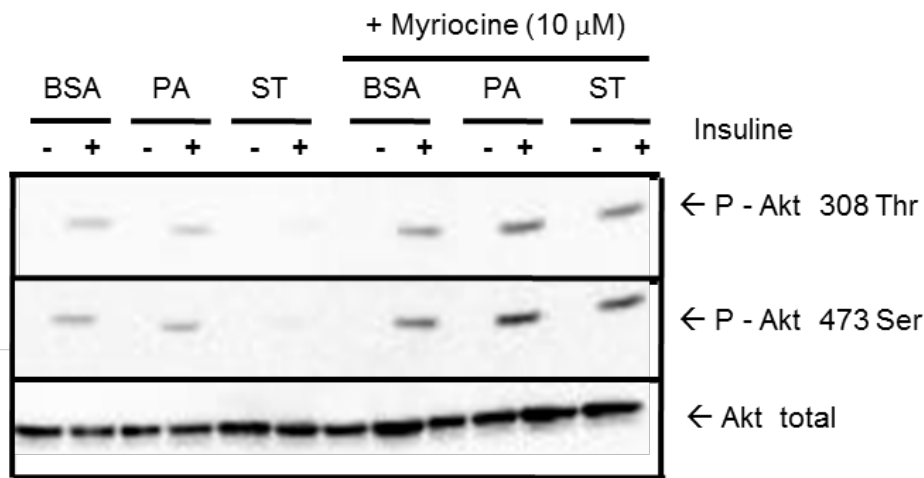
Les céramides sont produits via la voie de synthèse *de novo*



myriocine

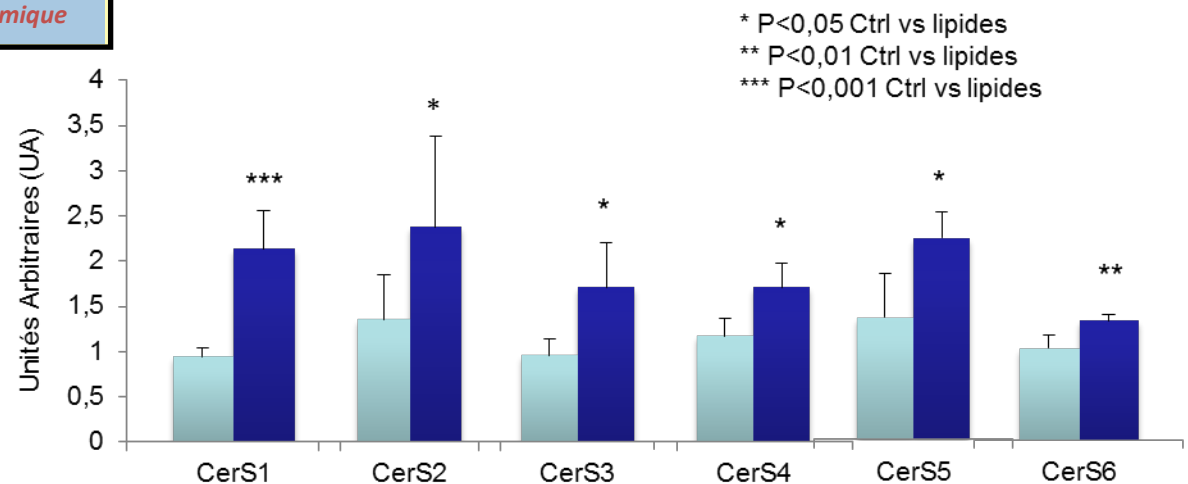
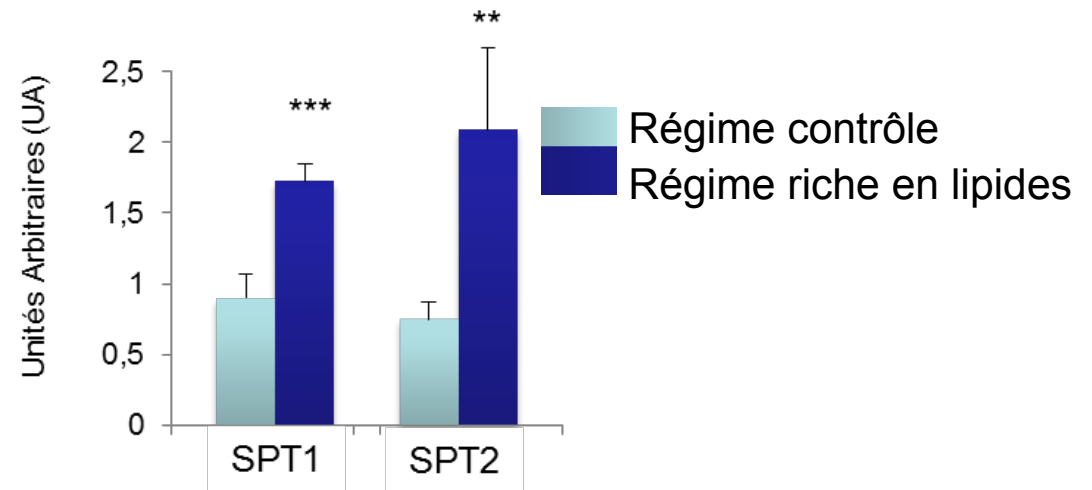
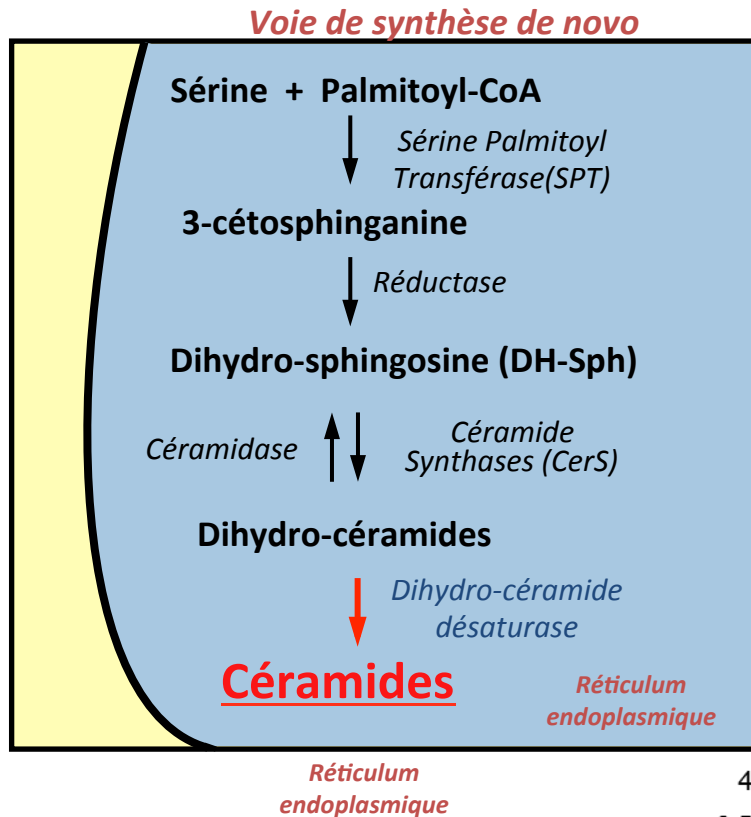


Effet de la myriocine sur l'inhibition de la voie de l'insuline induite par les acides gras saturés



Rôle de la synthèse de novo des céramides dans l'insulino-résistance induite par les acides gras saturés

Effet d'un régime hyperlipidique sur l'expression des enzymes de la voie *de novo* dans l'hypothalamus de souris



* P<0,05 Ctrl vs lipides
 ** P<0,01 Ctrl vs lipides
 *** P<0,001 Ctrl vs lipides

Conclusions/perspectives

- *In vivo*: un apport excessif d'acides gras spécifiquement dans le SNC induit une intolérance à l'insuline et s'accompagne d'une augmentation du contenu en céramides
- *In vitro*: une exposition de neurones hypothalamiques aux acides gras saturés induit un défaut d'activation de la voie insuline via un mécanisme céramide dépendant (synthèse de novo)
- En cours: Modulation *in vivo* de la synthèse de novo des céramides (myriocine et souris SPT2 KO): effet protecteur sur l'apparition de l'insulino-résistance ?

Rôle du métabolisme des céramides hypothalamiques dans la dérégulation de l'homéostasie glucidique induite par les acides gras

Nicolas Coant

Mélanie Campana, Erwann Philippe, Claude Rouch, Nadim Kassis, Stéphanie Migrenne, Christophe Magnan, Hervé Le Stunff

Merci de votre attention



Équipe HERGE
Université Paris Diderot- CNRS EAC 4413