

Rapport d'activité sur le projet financé par la SFD « Allocations Exceptionnelles 2016 »

Pr. Claude KNAUF

Institut de Recherche en Santé Digestive (IRSD), INSERM U1220, Toulouse

EFFETS DE LA GALANINE SUR LE SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE: CONSÉQUENCES SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE CHEZ LA SOURIS DIABETIQUE

I / Rappel du projet et objectifs :

Une augmentation de la contractilité intestinale (similaire à celle retrouvée chez le diabétique), en réponse à l'apeline, un peptide bioactif, entraîne une diminution de la libération de monoxyde d'azote (NO, un gaz ayant un rôle de neurotransmetteur) hypothalamique aboutissant à une diminution de la sensibilité à l'insuline, se traduisant par une diminution de l'entrée de glucose au niveau musculaire. Ainsi, identifier un acteur moléculaire capable de ralentir les contractions duodénales, afin de restaurer l'activité neuronale hypothalamique et à terme l'utilisation périphérique de glucose, serait une stratégie thérapeutique innovante pour le traitement des complications métaboliques liées au DT2. Un candidat potentiel pourrait être la galanine, connue pour ses effets bénéfiques périphériques et centraux sur le métabolisme glucidique.

Les questions ciblées auxquelles nous nous proposons de répondre dans ce projet, réalisé chez la souris diabétique, sont donc :

Point 1 : La galanine ralentit-elle la contraction duodénale via les neurones à nNOS du SNE ?

Point 2 : La modulation de la contraction duodénale par la galanine modifie-t-elle la libération de NO hypothalamique ?

Point 3 : La modification de la contraction duodénale par la galanine modifie-t-elle l'utilisation périphérique du glucose ?

II / Résultats préliminaires :

L'avancée du projet nous permet d'envisager l'envoi d'une publication pour l'été 2017.

Point 1 : Validé

Nos résultats montrent que :

- 1) La galanine diminue la contraction duodénale des souris, effet antagonisé par le galantide (Antagoniste des récepteurs à la galanine).
- 2) La galanine augmente la libération de NO intestinale (expliquant la diminution de la contractilité) mesurée en conditions *ex vivo* par ampérométrie en temps réel.

Point 2 : Validé

La perfusion intra-gastrique de galanine augmente l'amplitude des pics de NO hypothalamique chez la souris.

Point 3 : Validé pour l'OGTT, expériences de clamp en cours de réalisation

Un traitement chronique à la galanine améliore la tolérance au glucose chez la souris, sans modifier la sécrétion d'insuline. Les expériences de clamps hyperglycémiques hyperinsulinémiques sont en cours.

III / Publications :

Une partie du financement SFD a permis également de publier les articles suivants (articles dans lesquels la SFD a été remercié), que vous trouverez ci-joint à ce document :

Drougard A, Fournel A, Marlin A, Meunier E, Abot A, Bautzova T, Duparc T, Louche K, Batut A, Lucas A, Le-Gonidec S, Lesage J, Fioramonti X, Moro C, Valet P, Cani PD, **Knauf C**. Central chronic apelin infusion decreases energy expenditure and thermogenesis in mice. Sci Rep. 2016, in press. (IF2015=5.2)

Cani PD, **Knauf C**. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. Mol Metab. 2016, 5(9):743-752. (IF2015=5.5)

IV / Congrès :

Les résultats ont été présentés en Décembre 2016 lors d'une communication invitée (Symposium) au congrès de la SFN et au CECED.

Knauf C. Communication intestin-cerveau et métabolisme glucidique. Journées Francophones de Nutrition, Montpellier, 30/11/16 au 02/11/16. (Symposium)

Marlin A, Fournel A, Abot A, Pasquio A, Lucas A, Le Gonidec S, Valet P, Cani PD, **Knauf C**. Effet de la galanine sur la contractilité intestinale : Conséquences sur l'axe intestin-cerveau-périphérie dans le contrôle du métabolisme glucidique. Congrès du Club d'Etudes des Cellules Epithéliales Digestives (CECED), Lille 10-11/03/2016. (Communication orale)