

| COMMUNIQUE DE PRESSE |
Lille, le mardi 18 décembre 2018

Horaires décalés et rythme biologique désynchronisé : facteurs de risque de maladies métaboliques



Un décalage entre le rythme biologique et le rythme comportemental observé chez les travailleurs postés semble être impliqué dans la prédisposition au développement de maladies cardio-métaboliques (obésité, diabète, athérosclérose, infarctus, insuffisance cardiaque).

De nombreux travaux ont montré que le récepteur nucléaire REV-ERB α connecte l'horloge moléculaire du foie avec ses activités métaboliques. L'équipe de recherche du Dr. Philippe Lefebvre (Institut Pasteur de Lille, Inserm UMR1011, Université de Lille, CHU de Lille), qui cherche à identifier les mécanismes permettant cette interconnexion, a mis en lumière de nouvelles fonctions de REV-ERB α qui pourraient jouer un rôle dans la sensibilité à l'insuline. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Proc.Natl.Acad.Sci. USA*¹ le 5 novembre 2018.

Le rôle de l'horloge biologique dans les activités métaboliques

Le contrôle des rythmes biologiques est un mécanisme permettant à l'organisme d'anticiper les variations d'activités survenant au cours des 24 heures du cycle journalier (activité physique, repas, repos...). Pour ce faire, chaque organe et chaque cellule de notre corps possède sa propre horloge interne qui doit être en adéquation avec notre activité socio-comportementale.

En effet, afin de mener à bien nos activités au cours de la journée, nous utilisons l'énergie issue de l'alimentation et stockons l'excédent sous forme de graisse que notre organisme mobilisera au cours de la nuit. Après un repas, le pancréas libère dans le sang de l'insuline. Ce signal indique au foie de générer des réserves énergétiques sous forme de glycogène puis de graisse (lipogenèse) à partir du sucre sanguin provenant de l'alimentation. Au cours de la nuit, l'absence d'apport alimentaire impose à l'organisme de mobiliser ses réserves pour maintenir un niveau énergétique basal. Le foie va donc utiliser son stock de glycogène, puis produire de l'énergie à partir des graisses produites au cours de la journée. Ainsi, la sensibilité à l'insuline de l'organisme doit être élevée au cours de la journée et réduite au cours de la nuit.

Il est donc indispensable de mieux comprendre comment et pourquoi cette sensibilité différentielle se met en place, dans le but de développer de nouvelles approches thérapeutiques et/ou comportementales visant à resynchroniser ces deux phénomènes.

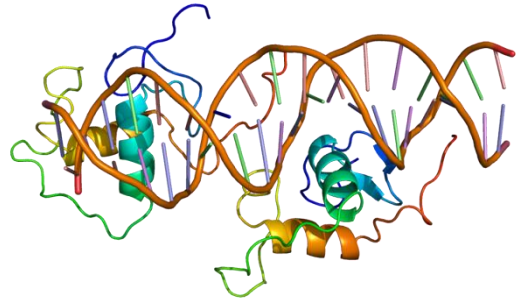
REV-ERB α , le métronome de la sensibilité à l'insuline

L'horloge interne est constituée de protéines régulant l'expression de gènes impliqués dans le contrôle des activités métaboliques de l'organisme. Le récepteur nucléaire REV-ERB α , présent uniquement au cours de la nuit, était décrit jusqu'alors comme une protéine réprimant l'expression des gènes de l'horloge et du métabolisme.

¹ (Berthier A. et al. "Combinatorial regulation of hepatic cytoplasmic signaling and nuclear transcriptional events by the OGT/REV-ERB α complex", 2018, sous presse)

| COMMUNIQUE DE PRESSE |
Lille, le mardi 18 décembre 2018

Les travaux de l'équipe de recherche du Dr. Philippe Lefebvre ont démontré que REV-ERB α , interagit avec la protéine OGT, véritable capteur métabolique, qui régule le fonctionnement de multiples protéines comme par exemple celles impliquées dans la sensibilité à l'insuline. La résultante de ce contact physique favorise l'activation maximale d'OGT qui réduit alors la sensibilité à l'insuline au cours de la nuit. D'autre part, le binôme OGT/REV-ERB α stimule à son tour l'activité des protéines TET (Ten-Eleven-



Translocation Enzyme) impliquées dans des phénomènes épigénétiques qui conduisent à des changements réversibles du fonctionnement des gènes. En fin de nuit, avant de disparaître, REV-ERB α influencera de manière positive la structure de l'ADN lui conférant ainsi un état favorable à une réponse rapide à l'insuline libérée par le pancréas lors du premier repas. REV-ERB α ayant totalement disparu juste avant le repas, OGT sera moins active et ne bloquera plus la réponse à l'insuline. Le foie sera donc extrêmement sensible à cette molécule au moment où cela est indispensable.

Ces travaux mettent évidence les mécanismes moléculaires expliquant, au moins en partie, les différences physiologiques de la sensibilité à l'insuline du foie observé chez l'homme au cours d'une journée. La période d'activité de REV-ERB α , conditionnant la réponse à l'insuline, est elle-même sensible à l'heure des prises alimentaires au niveau du foie.

A l'heure actuelle, aucune approche pharmacologique ne permet de resynchroniser la sensibilité à l'insuline au cours de la journée. Il est donc préconisé de faire coïncider autant que possible les heures des repas avec l'activité sociale de chacun afin de limiter la désynchronisation entre l'horloge biologique, les besoins métaboliques et nos activités quotidiennes.

CONTACTS CHERCHEURS :

Bart Staels

UMR1011 Inserm « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

Bart.staels@pasteur-lille.fr

+33 (0)3 20 87 73 88

Alexandre Berthier

UMR1011 Inserm « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

alexandre.berthier@inserm.fr

+33 (0)3 20 97 42 23

Philippe Lefebvre

UMR1011 Inserm « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

Philippe-claude.lefebvre@inserm.fr

+33 (0)3 20 97 42 20

CONTACT PRESSE:

Delphine FOURMY

Institut Pasteur de Lille

delphine.fourmy@pasteur-lille.fr

03.20.87.78.08

06.83.66.17.99



| COMMUNIQUE DE PRESSE |
Lille, le mardi 18 décembre 2018

A propos de l'Institut Pasteur de Lille

L'Institut Pasteur de Lille est une fondation privée reconnue d'utilité publique depuis 1898 qui met la science au profit de la recherche et de la prévention en santé. Acteur scientifique majeur des Hauts-de-France, reconnu internationalement, Il joue également un rôle économique et d'innovation au travers de ses plateformes et startups en biotechnologie. Fort de ses 800 collaborateurs, le campus de l'Institut Pasteur de Lille se consacre chaque jour à la recherche fondamentale et à la santé publique pour nous faire **vivre mieux plus longtemps**. Au sein du Centre de Recherche sur la Longévité, les 33 équipes de recherche luttent contre les maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives, les maladies infectieuses, parasitaires et inflammatoires, les maladies métaboliques, les cancers ou encore le diabète.

Pour prolonger la période de vie en bonne santé après l'âge de 60 ans, l'Institut Pasteur de Lille s'appuie également sur le Centre Prévention Santé Longévité et le pôle d'expertises relatif à l'impact de la pollution sur la santé.

Membre du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), financièrement et juridiquement indépendant, l'Institut Pasteur de Lille est habilité à recevoir dons, legs et mécénat pour ses projets de recherche.

www.pasteur-lille.fr

Suivez-nous sur [Facebook](#) et [Twitter](#)