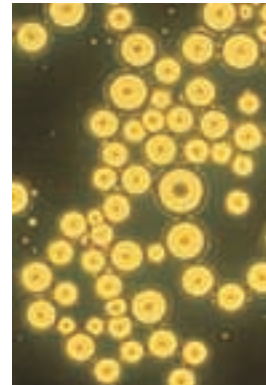


# Métabolisme du cholestérol et fonction $\beta$ -cellulaire

Cédric Langhi, Bertrand Cariou

Le diabète de type 2 est fréquemment associé à une dyslipidémie mixte, ainsi qu'à une lipotoxicité caractérisée par une augmentation du contenu en triglycérides dans plusieurs types cellulaires. Au niveau de la cellule  $\beta$ -pancréatique, cette lipotoxicité conduit à un défaut d'insulinosécrétion et à une apoptose. Plus récemment, de nouvelles données suggèrent l'existence d'un lien entre le métabolisme du cholestérol et la fonction des cellules  $\beta$ . Ainsi, l'accumulation de cholestérol dans les îlots pancréatiques altère la sécrétion d'insuline. Sur le plan moléculaire, le transporteur ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter, member 1*) et le récepteur des LDL (*low density lipoproteins*) apparaissent comme des médiateurs majeurs du métabolisme du cholestérol dans l'îlot. Le cholestérol intracellulaire semble réguler à la fois l'organisation des microdomaines membranaires et la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Enfin, les différentes classes de lipoprotéines ont des effets propres sur l'apoptose et la prolifération des cellules  $\beta$ -pancréatiques (protection des HDL et effet délétère des LDL). <



Inserm, U915,  
Nantes F-44000, France.  
Université de Nantes,  
Faculté de médecine,  
Institut du thorax,  
Nantes F-44000, France ;  
CHU de Nantes,  
Clinique d'endocrinologie,  
Institut du thorax,  
Nantes F-44000, France.  
bertrand.cariou@univ-nantes.fr.

à freiner cette insuffisance [2]. Un des mécanismes moléculaires les mieux étudiés actuellement est la lipotoxicité bêta-pancréatique, qui contribue, via l'accumulation intracellulaire de lipides, à l'altération de l'insulinosécrétion et au développement de l'apoptose [3, 4]. Les espèces lipidiques incriminées sont essentiellement les acides gras libres circulants (notamment le palmitate) et les triglycérides, qui favorisent la mort de la cellule  $\beta$  en induisant la production de céramides cytotoxiques [3]. Plus récemment, des données suggèrent que le cholestérol pourrait également jouer un rôle majeur dans le contrôle de la fonction cellulaire  $\beta$ . Nous discuterons en détail ici les différents liens potentiels entre le métabolisme du cholestérol et le contrôle de l'insulinosécrétion.

## Le cholestérol intracellulaire : un nouvel acteur de l'insulinosécrétion

Plusieurs approches expérimentales ont permis d'étudier la conséquence des variations de cholestérol intracellulaire sur la sécrétion d'insuline.

### Rôle de la synthèse de cholestérol intracellulaire

SREBP2 (*sterol response element binding protein-2*) est un facteur de transcription qui régule les concentrations du cholestérol intracellulaire. En réponse à une baisse du cholestérol intracellulaire, SREBP2 stimule la synthèse endogène de cholestérol ainsi que la capture des LDL (*low density lipoproteins*) en augmentant

L'incidence du diabète de type 2 (DT2) atteint des proportions épidémiques ces dernières années en raison du vieillissement de la population et du développement de l'obésité, elle-même secondaire à l'augmentation de la sédentarité et à une alimentation trop riche en graisses. L'insulinorésistance est un événement précoce dans la physiopathologie du DT2, mais qui demeure relativement stable au cours de l'évolution de la maladie. À l'inverse, la capacité insulinosécrétoire de la cellule  $\beta$  pancréatique diminue au cours du temps et contribue de façon majoritaire à la détérioration progressive de l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2 [1]. Étant donné que la carence fonctionnelle de la cellule  $\beta$  est potentiellement réversible, il apparaît important de développer des thérapeutiques visant

l'expression du récepteur aux LDL (LDLR). La surexpression de SREBP2 spécifiquement ciblée dans la cellule  $\beta$  chez la souris (Tg- $\beta$ -SREBP2), provoque une augmentation des concentrations en cholestérol dans les îlots de Langerhans [5]. Les souris Tg- $\beta$ -SREBP2 deviennent diabétiques et leur sécrétion d'insuline diminue. Le nombre et la taille des îlots sont diminués chez les souris Tg- $\beta$ -SREBP2 par comparaison à ceux des souris sauvages, ainsi que le contenu en insuline des cellules  $\beta$ . Ces changements phénotypiques attestent de troubles de la différenciation des cellules  $\beta$  provoqués par la surexpression de SREBP2. Les auteurs constatent en effet une diminution de l'expression des facteurs de transcription PDX-1 (*pancreas-duodenum homeobox-1*) et BETA2 (*beta-cell E-box transactivator 2*), tous deux importants pour le développement et la survie de la cellule  $\beta$ .

De même, une autre étude montre clairement que l'accumulation de cholestérol dans la cellule  $\beta$  diminue la sécrétion d'insuline [6]. Dans le modèle d'hypercholestérolémie des souris invalidées pour l'apo-E (*apo-E<sup>-/-</sup>*), une augmentation du cholestérol est observée seulement dans les îlots des souris *apo-E<sup>-/-</sup>* et pas dans les îlots des souris sauvages. Des tests de sécrétion d'insuline en réponse à une charge glucidique *ex vivo* sur des îlots isolés révèlent une altération de la sécrétion d'insuline dans les îlots des souris *apo-E<sup>-/-</sup>*. De façon plus directe, une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose est retrouvée dans des lignées de cellules  $\beta$  de rat, les INS-1, exposées à du cholestérol ajouté dans le milieu de culture. À l'inverse, la déplétion en cholestérol observée dans des îlots isolés de souris sauvages traitées par une statine, la mévastatine, ou par un agent chélateur du cholestérol, la méthyl- $\beta$ -cyclodextrine (M $\beta$ CD), potentialise la sécrétion d'insuline *ex vivo*.

### **Le rôle de l'efflux de cholestérol via le transporteur membranaire ABCA1**

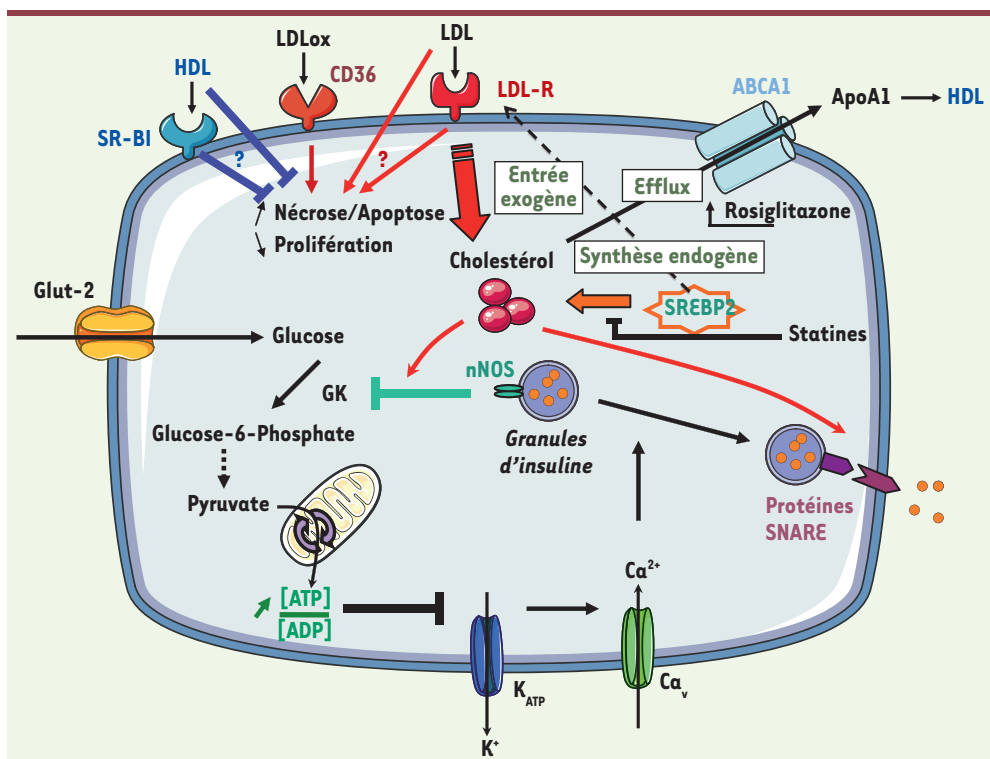
Les concentrations intracellulaires en cholestérol ne sont pas seulement régulées par la synthèse du cholestérol mais également par son efflux. Le transporteur membranaire ABCA1 (*ATP binding cassette transporter A1*) entraîne le cholestérol de la cellule vers l'apolipoprotéine A1 extracellulaire appauvrie en lipides, qui est le constituant des HDL (*high density lipoproteins*) et le principal accepteur de cholestérol. Il s'agit de la première étape du transport inverse du cholestérol. Les niveaux d'expression de ABCA1 sont faibles si l'on considère le pancréas entier, mais le récepteur est fortement exprimé dans les îlots de Langerhans [7, 8]. Il a été démontré que le récepteur nucléaire LXR (*Liver X receptor*), qui est activé par les oxystérols, stimule la transcription de *ABCA1*. Ainsi, chez les souris invalidées pour LXR $\beta$ , la quantité de transcrits *ABCA1* dans les îlots est moindre. Il s'y associe une accumulation de cholestérol dans l'îlot, une intolérance au glucose et une diminution de la sécrétion d'insuline [9]. À l'inverse, l'activation de LXR induit l'expression de *ABCA1* dans des lignées de cellules  $\beta$ , les MIN6, et stimule la sécrétion d'insuline dans des îlots isolés de rat [8]. Des études menées chez la souris montrent que l'inactivation de *ABCA1* dans l'ensemble des tissus entraîne une intolérance au glucose mais est sans effet sur la sensibilité à l'insuline [10]. Lorsque l'inactivation d'*ABCA1* est restreinte aux seules cellules  $\beta$ , il n'y a pas d'altération systémique

du métabolisme du cholestérol chez ces souris dont les concentrations en cholestérol plasmatique sont identiques à celles des souris sauvages. En revanche, ces souris développent une intolérance au glucose associée à des troubles de la sécrétion d'insuline *in vivo* [7]. *Ex vivo*, on observe une accumulation de cholestérol dans les îlots isolés de ces souris, et la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et au chlorure de potassium y est altérée par comparaison avec celle qui est observée dans des îlots de souris sauvages, suggérant des troubles de l'exocytose des granules d'insuline provoqués par l'accumulation de cholestérol. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un rôle délétère sur la sécrétion d'insuline de l'accumulation intracellulaire du cholestérol. La seconde information capitale issue de ces travaux concerne le rôle de ABCA1, qui serait un lien moléculaire au niveau de la cellule  $\beta$  et expliquerait, en partie du moins, l'effet hypoglycémiant de la rosiglitazone. Chez les individus au stade de prédiabète ayant une intolérance au glucose, un traitement par la rosiglitazone réduit l'incidence du DT2 [11]. De façon intéressante, la rosiglitazone stimule l'expression de ABCA1 dans la lignée  $\beta$  pancréatique INS-1. Des souris sauvages nourries avec un régime riche en graisses développent une intolérance au glucose corrigée par la rosiglitazone. Cependant, si le gène *ABCA1* est invalidé dans les cellules  $\beta$ , les souris ne répondent plus à ce traitement, suggérant qu'une partie des effets bénéfiques de la rosiglitazone sur la fonction cellulaire  $\beta$  est relayée par l'induction de l'expression de ABCA1 et la réduction du cholestérol intracellulaire [7].

### **Rôle des lipoprotéines et du récepteur au LDL sur la fonction bêta-cellulaire**

Le DT2 s'accompagne de troubles du métabolisme des lipoprotéines, avec notamment une dyslipidémie mixte associant une hyperproduction de VLDL (*very low density lipoproteins*), des niveaux bas de HDL et des LDL petites et denses. Le DT2 se déclare quand la masse fonctionnelle de cellules  $\beta$  ne peut plus compenser l'insulinorésistance. De nombreuses études expérimentales se sont intéressées aux effets des différentes classes de lipoprotéines sur la fonction et la survie des cellules  $\beta$ . Si ces dernières possèdent bien les acteurs de base du métabolisme du cholestérol comme SREBP2 et ABCA1, un certain nombre de travaux montrent que les récepteurs aux lipoprotéines sont présents et fonctionnels à leur surface (Figure 1). Parmi ceux-ci, le récepteur aux LDL (LDLR) est sans doute le plus étudié.

Les îlots isolés de pancréas humains et de rats peuvent lier, internaliser et dégrader les LDL [12]. L'expression du LDLR dans la cellule  $\beta$  fut par la suite confirmée dans



**Figure 1. Régulation de l'homéostasie du cholestérol dans la cellule  $\beta$  et effet sur la sécrétion d'insuline.** Le contenu intracellulaire en cholestérol des cellules  $\beta$  pancréatiques est régulé par la synthèse endogène du cholestérol, elle-même contrôlée par le facteur de transcription SREBP2. Les statines inhibitrices de cette synthèse endogène entraînent une diminution du contenu en cholestérol des cellules  $\beta$ . L'efflux du cholestérol, dépendant de l'expression du transporteur ABCA1, est également fonctionnel dans la cellule  $\beta$ . La rosiglitazone est capable de stimuler l'expression de ABCA1 dans la cellule  $\beta$  ainsi que l'efflux du

cholestérol. Enfin, l'entrée du cholestérol dans la cellule  $\beta$  est possible via l'internalisation des LDL (*low density lipoproteins*) par le récepteur aux LDL (LDL-R). D'autres récepteurs aux lipoprotéines sont exprimés au niveau de la cellule  $\beta$ , comme le récepteur CD36 qui lie les LDL oxydées, ou le récepteur *scavenger* SR-B1 qui capte le cholestérol des HDL. Certaines classes de lipoprotéines ont des effets délétères sur la survie des cellules  $\beta$ , comme les LDL natives ou oxydées, probablement via la liaison à leur récepteur respectif. À l'inverse, les HDL sont protectrices et contrebalancent les effets néfastes des LDL. Les variations du contenu en cholestérol influencent la sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  par des mécanismes encore incompris. L'augmentation du cholestérol intracellulaire peut ainsi favoriser la dimérisation de la nNOS. Sous cette forme dimérisée, la nNOS est un inhibiteur de la glucokinase (GK), enzyme qui initie l'oxydation du glucose dans la cellule, après son entrée via le transporteur du glucose GLUT-2. La cellule est alors moins sensible aux variations du glucose intracellulaire et la sécrétion d'insuline glucose-dépendante est diminuée. De façon alternative, le cholestérol intracellulaire influence la sécrétion d'insuline en agissant directement sur l'exocytose des granules d'insuline. La modification du contenu en cholestérol des microdomaines de la membrane et la redistribution des protéines SNARE nécessaires à l'attachement des granules à la membrane plasmique modulent la sécrétion d'insuline.

un grand nombre de modèles cellulaires : cultures primaires d'îlots et de cellules  $\beta$  isolés de tissus humains et de rongeurs (rat et souris) [13, 14], ou lignées tumorales de souris comme MIN-6 et  $\beta$ TC3 [14], de rat comme les INS-1 [15] ou encore de hamster, les HIT-15 [16]. Les VLDL, les LDL et les HDL ont la capacité de modifier la fonction et la survie des cellules  $\beta$ . L'exposition aux LDL *in vitro* est toxique pour ces cellules [4] : elle induit la mort par nécrose des cellules  $\beta$  isolées de rat et par apoptose des îlots isolés de souris [14], et une diminution de l'ARNm de l'insuline. De même, l'exposition aux VLDL apparaît délétère pour les cellules  $\beta$  [14]. L'effet pro-apoptotique des LDL et VLDL fait intervenir l'activation de la voie JNK (*c-jun amino(N)-terminal kinase*) et l'induction du clivage de la caspase 3 [14]. Les HDL inhibent le clivage de la caspase 3 et protègent la cellule  $\beta$  contre l'effet apoptotique des LDL et des VLDL. Récemment, une étude a démontré que l'incubation d'îlots isolés avec de fortes concentrations de LDL altère la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose chez l'homme et

la souris [17]. De façon intéressante, les îlots isolés des souris invalidées pour le LDLR sont protégés de cet effet délétère des LDL sur la sécrétion d'insuline, mais pas de l'action antiproliférative de ces lipoprotéines. Enfin, les LDL oxydées se montrent également capables de réprimer l'expression du gène de l'insuline et de diminuer la sécrétion d'insuline par l'activation de JNK [15, 16]. Là encore, la présence des HDL contrebalance les effets délétères des LDL oxydées [15, 16]. Bien que réalisés essentiellement *in vitro*, tous ces travaux suggèrent fortement que les altérations du métabolisme des lipoprotéines observées au cours de l'insulinorésistance (augmentation des VLDL et des LDL oxydées, diminution des HDL) contribuent à l'aggravation du DT2, ceci en intervenant directement sur la fonction et la survie des cellules  $\beta$ .

## Quels mécanismes moléculaires pour l'action du cholestérol sur la sécrétion d'insuline ?

Les mécanismes moléculaires intervenant dans la régulation de la sécrétion d'insuline par le cholestérol restent en partie non élucidés (Figure 1). Les événements distaux impliqués dans le couplage stimulation/sécrétion d'insuline font intervenir deux mécanismes : le premier concerne les changements dans l'activité électrique de la cellule  $\beta$  suite à l'oxydation du glucose et à la production d'ATP (dépolarisation de la membrane et entrée du calcium dans la cellule), et le second l'exocytose des granules d'insuline, un processus qui est sous le contrôle des protéines d'arrimage de ces vésicules à la membrane plasmique : les protéines SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive NSF-attachment protein receptor*). Le cholestérol est un composant essentiel à la fois des granules de sécrétion et de la membrane plasmique pour la formation des microdomaines enrichis en cholestérol [18]. Ces radeaux (*rafts*) lipidiques riches en cholestérol et en sphingolipides sont le lieu d'accumulation et de regroupement à la membrane plasmique des protéines SNARE ainsi que des canaux ioniques [19]. Ainsi la déplétion intracellulaire en cholestérol interfère avec la localisation membranaire de ces protéines. On sait que la déplétion cellulaire en cholestérol par la M $\beta$ CD (*méthyl- $\beta$ -cyclodextrine*) augmente l'exocytose d'insuline dans la lignée cellulaire  $\beta$  HIT-15 par redistribution des canaux potassiques K<sub>v</sub>2.1 et des SNARE en dehors des radeaux lipidiques [20], mais la littérature s'avère plutôt négative sur les effets de la M $\beta$ CD sur les phénomènes d'exocytose d'insuline [21-23]. Ces effets ne sont pas propres à la M $\beta$ CD. Ainsi, la déplétion métabolique en cholestérol par l'utilisation du NB598, un inhibiteur de la squalène époxydase, enzyme qui intervient plus en aval dans la synthèse du cholestérol, altère la sécrétion d'insuline dans les îlots isolés de souris [24].

Un autre mécanisme a été récemment proposé pour expliquer l'influence du cholestérol sur la sécrétion d'insuline [6]. Celui-ci concerne la phase précoce des événements déclencheurs de la sécrétion d'insuline, puisqu'il implique le métabolisme du glucose dans la cellule  $\beta$  plutôt que la phase d'excitation de la cellule. Plus particulièrement, c'est l'activité de la glucokinase (GK) qui est mise en jeu. Cette enzyme représente l'étape limitante de l'entrée du glucose dans le cycle de la glycolyse, elle est donc cruciale pour la sensibilité de la réponse de la cellule  $\beta$  au glucose. La déplétion en cholestérol dans les cellules INS-1 augmente l'activité de la GK, alors qu'à l'inverse, son activité est diminuée quand ces mêmes cellules sont cultivées en présence de

cholestérol. Sous sa forme dimérisée, la nNOS (*neuronal nitric oxide synthase*) qui est située sur les granules d'insuline fixe et inhibe la GK. L'augmentation du cholestérol intracellulaire stabilise les dimères de nNOS et accroît leur interaction avec la GK [6]. Ceci réduit la sécrétion d'insuline en limitant la quantité de GK libre disponible pour participer au métabolisme du glucose. Ces effets s'avèrent réversibles puisque la déplétion en cholestérol réduit la dimérisation de la nNOS. En conséquence, cela libère plus de GK dans le cytosol permettant la phosphorylation du glucose et donc la sécrétion d'insuline.

## Quelle pertinence chez l'homme ?

Chez l'homme, il existe très peu de données cliniques attestant d'un lien entre métabolisme du cholestérol et diabète. Les statines sont les médicaments hypocholestérolémiantes par excellence : en bloquant la synthèse endogène de cholestérol, elles diminuent la concentration en cholestérol intracellulaire. La première démonstration qu'une intervention sur le métabolisme du cholestérol influence l'apparition du diabète vient d'une analyse *post-hoc*<sup>1</sup> de l'étude WOSCOPS (*West of Scotland coronary prevention study*) [25] dans laquelle un traitement par statine, la pravastatine, diminue l'incidence du DT2 de 30 %. Néanmoins ces données sont controversées. En effet, l'étude JUPITER<sup>2</sup> a récemment observé une augmentation de l'incidence des cas de diabète dans le groupe statine (rosuvastatine) [26]. Très récemment, une méta-analyse vient de mettre en évidence une augmentation de 9 % du risque de développer un DT2, surtout chez les sujets âgés [27]. En dehors de l'étude WOSCOPS, une seule étude a démontré qu'un traitement par la mévastatine potentialise la sécrétion d'insuline chez la souris [6]. Pourquoi n'y a-t-il pas alors plus d'exemples citant l'efficacité des statines dans la prévention du DT2 ? Trois études indépendantes ont montré qu'un traitement d'îlots isolés de rat ou de cellules MIN-6 par des statines lipophiles (simvastatine, atorvastatine et lovastatine) est toxique sur la cellule  $\beta$ , alors que la pravastatine, hydrophile, est sans effet [28-30]. Des études interventionnelles chez l'homme, ciblant spécifiquement le rôle des statines sur la fonction  $\beta$  cellulaire, seront nécessaires pour déterminer la nature exacte de ce lien.

Chez l'homme, l'hypercholestérolémie familiale n'est pas reconnue comme étant associée au développement d'un DT2. Une explication mécanistique pourrait être la suivante : l'endocytose du LDL-cholestérol n'étant plus possible, ces individus vont développer une hypercholestérolémie. Or le LDLR doit permettre l'endocytose des LDL dans la cellule pour induire une dysfonction de la cellule  $\beta$ . Ainsi, les îlots isolés de souris déficientes en LDLR, qui sont un modèle d'hypercholestérolémie, sont protégés, contrairement à ceux des souris sauvages, de l'altération de la sécrétion d'insuline consécutive au traitement avec des LDL [17].

<sup>1</sup> Analyse *post-hoc* : analyse effectuée postérieurement à la fin de l'étude, non prévue dans le protocole. Sa valeur est donc limitée.

<sup>2</sup> JUPITER est une étude randomisée, contrôlée par placebo en double aveugle, sur l'utilisation de la rosuvastatine (20 mg par jour, Crestor®) dans la prévention primaire des accidents cardiovasculaires.

Chez l'homme, les mutations homozygotes de *ABCA1* sont responsables de la maladie de Tangier caractérisée par une incapacité à éliminer le cholestérol cellulaire, des niveaux bas de HDL-cholestérol et un risque accru de maladies coronariennes [31]. La maladie de Tangier est une maladie génétique rare, et aucune donnée n'existe sur un lien possible entre cette maladie, à l'origine de troubles du métabolisme du cholestérol, et le métabolisme glucidique. Les patients atteints de cette maladie ont une diminution du cholestérol total, avec en particulier une réduction de 40 à 70 % du taux de LDL-C [32]. Cette baisse du LDL-cholestérol pourrait empêcher une accumulation du cholestérol dans les cellules  $\beta$ , malgré un efflux de cholestérol défaillant, et partiellement masquer un trouble du métabolisme du glucose. Néanmoins, il existe un nombre de polymorphismes de *ABCA1* associés au DT2 dans plusieurs groupes ethniques [31]. En particulier, les individus porteurs du variant R230C dans la population mexicaine développent un DT2 précoce [33].

## Conclusion

L'idée générale qui semble se dégager de l'ensemble de ces travaux est qu'une augmentation du cholestérol dans la cellule  $\beta$  altère la sécrétion d'insuline alors qu'à l'inverse la déplétion en cholestérol potentialise la sécrétion d'insuline. Cependant, des contradictions existent en ce qui concerne les événements moléculaires impliqués dans ce processus. Le type de modèle expérimental utilisé : étude *ex vivo* ou *in vitro*, culture de cellules primaires ou de lignées, cellules humaines ou murines, ainsi que les moyens utilisés pour moduler les concentrations de cholestérol : traitement pharmacologique, modèles génétiques, effet aigu ou chronique, doivent être pris en compte dans l'interprétation de la variabilité de ces résultats. Quoi qu'il en soit, le lien entre métabolisme du cholestérol et sécrétion d'insuline apparaît étroit. De futurs travaux permettront d'éclaircir les mécanismes moléculaires de cette régulation conduisant peut-être à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du DT2.  $\diamond$

## SUMMARY

### Cholesterol metabolism and beta-cell function

Type 2 diabetes (T2D) frequently occurs in the context of a dysregulation of plasma lipoproteins with an increased triglyceride content in pancreatic beta cells, leading to lipotoxicity and subsequent cell death. More recently, accumulating data suggest that cholesterol homeostasis is a major regulator of beta cell function. Intra-cellular cholesterol accumulation leads to islet dysfunction and impaired insulin secretion. The role of essential cholesterol modulators like the ATP-binding cassette transporter A1 or the LDL receptor has emerged in regulating insulin secretion in beta cells. Intracellular cholesterol impacts both the beta-cell membrane organization in microdomains as well as the dynamic regulation of glucose-induced insulin secretion. There is also evidence suggesting that the different lipoprotein classes have varying effects on beta cell apoptosis and proliferation. Here we review the impact of cholesterol metabolism on islet function and its potential relationship to T2D.  $\diamond$

## CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, et al. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2006 ; 55 : 1114-20.
2. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1802-12.
3. Unger RH, Orci L. Lipooapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1585 : 202-12.
4. Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 827-33.
5. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, et al. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J Lipid Res* 2008 ; 49 : 2524-34.
6. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2007 ; 56 : 2328-38.
7. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* 2007 ; 13 : 340-7.
8. Efanov AM, Sewing S, Bokvist K, Gromada J. Liver X receptor activation stimulates insulin secretion via modulation of glucose and lipid metabolism in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2004 ; 53 (suppl 3) : S75-8.
9. Gerin I, Dolinsky VW, Shackman JG, et al. LXRbeta is required for adipocyte growth, glucose homeostasis, and beta cell function. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 23024-31.
10. McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, et al. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 4245-50.
11. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1096-105.
12. Gruppig AY, Cnop M, Van Schravendijk CF, et al. Low density lipoprotein binding and uptake by human and rat islet beta cells. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4064-8.
13. Cnop M, Hannaert JC, Gruppig AY, Pipeleers DG. Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology* 2002 ; 143 : 3449-53.
14. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 18368-75.
15. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, et al. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1304-14.
16. Okajima F, Kurihara M, Ono C, et al. Oxidized but not acetylated low-density lipoprotein reduces preproinsulin mRNA expression and secretion of insulin from HIT-T15 cells. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1687 : 173-80.
17. Rutti S, Ehses JA, Sibling RA, et al. Low and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis and proliferation of primary human and murine pancreatic beta cells. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 4521-30.
18. Salaun C, James DJ, Chamberlain LH. Lipid rafts and the regulation of exocytosis. *Traffic* 2004 ; 5 : 255-64.
19. Lang T. SNARE proteins and "membrane rafts". *J Physiol* 2007 ; 585 : 693-8.
20. Xia F, Gao X, Kwan E, et al. Disruption of pancreatic beta-cell lipid rafts modifies Kv2.1 channel gating and insulin exocytosis. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 24685-91.
21. Ohara-Imaizumi M, Nishiwaki C, Kikuta T, et al. Site of docking and fusion of insulin secretory granules in live MIN6 beta cells analyzed by TAT-conjugated anti-syntaxin 1 antibody and total internal reflection fluorescence microscopy. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 8403-8.
22. Takahashi N, Hatakeyama H, Okado H, et al. Sequential exocytosis of insulin granules is associated with redistribution of SNAP25. *J Cell Biol* 2004 ; 165 : 255-62.
23. Vikman J, Jimenez-Feltstrom J, Nyman P, et al. Insulin secretion is highly sensitive to desorption of plasma membrane cholesterol. *FASEB J* 2009 ; 23 : 58-67.

## RÉFÉRENCES

24. Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, *et al.* Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2008 ; 149 : 5136-45.
25. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, *et al.* Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001 ; 103 : 357-62.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 ; 20 ; 359 : 2195-207.
27. Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 735-42.
28. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, *et al.* Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells. *J Atheroscler Thromb* 2006 ; 13 : 329-35.
29. Metz SA, Rabaglia ME, Stock JB, Kowluru A. Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of the post-translational modifications of GTP-binding proteins. *Biochem J* 1993 ; 295 : 31-40.
30. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999 ; 126 : 1205-13.
31. Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 403-8.
32. Schaefer EJ, Brousseau ME, Diffenderfer MR, *et al.* Cholesterol and apolipoprotein B metabolism in Tangier disease. *Atherosclerosis* 2001 ; 159 : 231-6.
33. Villarreal-Molina MT, Guilar-Salinas CA, Rodriguez-Cruz M, *et al.* The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1881-7.

### TIRÉS À PART

B. Cariou

**2<sup>e</sup> JOINT MEETING OF THE SFBD AND JSDB 2010**

# FROM CELLS TO ORGANS

**2<sup>e</sup> colloque joint des Sociétés Française et Japonaise de Biologie du Développement**  
**« Des cellules aux organes »**

La Société Française de Biologie du Développement (SFBD), en association avec la Société Japonaise de Biologie du Développement, organise le colloque intitulé « des cellules aux organes ».

Cette réunion, fait suite à la première organisée à la Presqu'île de Giens (les 13-17 septembre 2008) qui a rencontré un vif succès avec plus de 250 participants !

**Cette année, le colloque sera organisé du 26 au 28 mai à l'Institut Pasteur à Paris.**

Vingt-six orateurs japonais et français, reconnus dans le domaine de la biologie du développement ont déjà accepté de venir. Environ quatorze communications courtes seront sélectionnées parmi les résumés soumis et les sessions affiches occuperont une place centrale pendant la conférence. Réservez dès à présent les dates sur votre calendrier. Nous comptons sur votre présence !

Toutes les informations se trouvent sur [www.meeting2010.sfbd.fr](http://www.meeting2010.sfbd.fr)

**La date limite de soumission des résumés est le 11 avril.**  
**La date limite des inscriptions est le 11 mai.**

2<sup>nd</sup> Joint Meeting of the French and Japanese Societies for Developmental Biology  
**FROM CELLS TO ORGANS**  
May 26-28, 2010  
Institut Pasteur, Paris

**sfbd jsdb**

colecta  
Cerealis