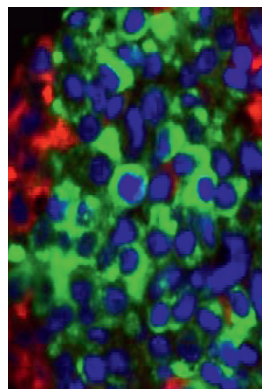


► La chémérine est une adipocytokine pro-inflammatoire exprimée et sécrétée majoritairement par les adipocytes. Elle a été initialement impliquée dans la régulation du système immunitaire, de l'adipogenèse et du métabolisme énergétique. Cependant, plusieurs études récentes montrent que cette adipocytokine et ses récepteurs sont exprimés au niveau des gonades. *In vitro*, elle diminue la stéroïdogénèse des cellules ovariennes et testiculaires de rongeurs et d'humains. La chémérine et ses récepteurs sont aussi présents au niveau du placenta. Ils y jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme fœto-maternel, de la croissance du fœtus et de l'homéostasie métabolique pendant la grossesse. ◀

La chémérine

Une adipocytokine pro-inflammatoire impliquée dans la fonction de reproduction ?

Maxime Reverchon, Christelle Ramé, Joëlle Dupont



Unité de physiologie de la reproduction et des comportements, UMR 6175 INRA-CNRS-université François Rabelais de Tours, 37380 Nouzilly, France. jdupont@tours.inra.fr

Depuis plusieurs années, le tissu adipeux est considéré comme un véritable organe endocrine capable de sécréter des molécules, appelées adipocytokines, impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique. La chémérine est l'une de ces adipocytokines, récemment découverte. Elle joue un rôle important dans le développement de l'inflammation, mais aussi dans l'adipogenèse et la régulation du métabolisme du glucose dans les cellules musculaires squelettiques et les cellules endothéliales. Dans cette synthèse, nous décrivons brièvement les rôles connus de la chémérine dans le métabolisme et la reproduction, chez la femelle et le mâle, puis son implication potentielle dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez la femme et son importance dans la physiologie fœto-maternelle.

Structure et expression

La chémérine est une protéine chémoattractante de 163 acides aminés. Une pré-chémérine est synthétisée, sécrétée ensuite sous la forme d'un précurseur inactif, la prochémérine (Figure 1). Celle-ci est activée par clivage de sa partie carboxy-terminale par différentes enzymes (cathepsine G, plasmin, élastase, ainsi

que carboxypeptidase N/B et chymase) libérant différentes isoformes dépourvues chacune de plusieurs acides aminés terminaux [1] comme le décrit la Figure 1. Dans le plasma de l'homme sain, la prochémérine représente 80 % de la chémérine totale, alors que dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrite, ou dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de glioblastome, la chémérine 158K est prépondérante [2]. Dans tous les cas, de faibles taux de chémérine S157 ont été retrouvés [2]. Dans la littérature, les concentrations plasmatique et sérique de la chémérine varient entre 3 et 4,4 nM chez l'homme [3, 4] et 0,5 à 0,6 nM chez la souris [5]. L'homologie de séquence primaire de la chémérine humaine avec celle du porc est de 84 %, 79 % avec le bovin, 66 % avec le rat et 63 % avec la souris [6]. La chémérine est exprimée dans plusieurs tissus, principalement le foie, le rein, le pancréas, mais aussi le tissu adipeux brun et blanc d'où sa qualification d'adipocytokine. Elle est aussi présente dans l'hypophyse, le placenta, l'ovaire et le testicule, suggérant son rôle potentiel dans la reproduction.

Mode d'action de la chémérine

La chémérine interagit avec les cellules en se fixant sur trois récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G : CMKLR1 (*chemokine like receptor 1*, aussi connu sous les noms chemR23 ou DEZ), GPR1 (*G protein-coupled receptor 1*) et CCRL2 (*C-C chemokine receptor-like 2*, pour revue [7, 8]) (Figure 2). CMKLR1 est majoritairement exprimé par les monocytes/macrophages, les cellules lymphocytaires NK (*natural killer*) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes [9]. Ce récepteur est également présent dans le tissu adipeux [10]. Dans les cellules CHO (*chinese hamster ovary*) transfectées avec

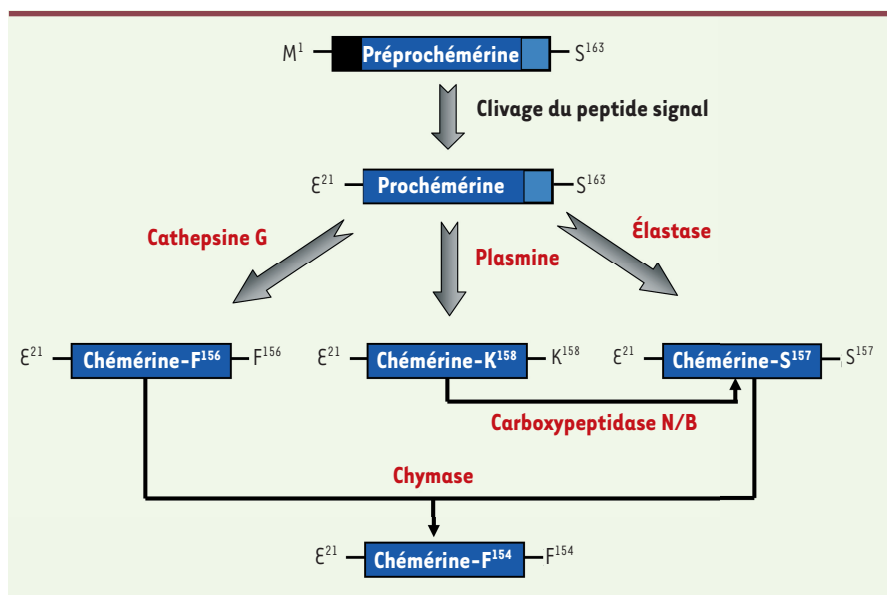


Figure 1. Mécanisme de régulation protéolytique de la chémérine. Après clivage du peptide signal de 20 acides aminés, la préprochémérine est libérée dans la circulation sous forme d'un précurseur inactif, la prochémérine (143 acides aminés). Ce précurseur nécessite un ou des clivages en position carboxy-terminale pour générer une chémérine active. Ces clivages font intervenir des enzymes impliquées dans la coagulation, la fibrinolyse et l'inflammation comme la plasmin, les carboxypeptidases N/B ou l'élastase : la plasmin et l'élastase libèrent respectivement la chémérine-K158 et la chémérine-S157, tandis que la cathepsine G et la chymase des mastocytes sont à l'origine des chémérines -F156 et -F154, respectivement.

le gène codant CMKLR1, l'activation du récepteur mobilise le calcium intracellulaire et inhibe l'accumulation d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) via une protéine G inhibitrice (Gi) [1] (Figure 2). Dans les cellules musculaires et endothéliales, elle induit aussi l'activation, ou l'inhibition, de plusieurs autres voies de signalisation comme les MAPK (*mitogen activated protein kinase*) ERK1/2 (*extracellular regulated kinase 1/2*) et P38, la PKB (protéine kinase B), l'AMPK (adénosine monophosphate kinase) et NFκB (*nuclear factor-kappa B*) [11-13] (Figure 2). Contrairement à CMKLR1, le récepteur GPR1 n'est pas présent à la surface des cellules immunitaires, mais est exprimé par des cellules du système nerveux central comme les cellules de l'hippocampe, ou encore les cellules U7 (lignée de glioblastome) [14, 15]. Dans des cellules HEK (*human embryonic kidney*) 293T transfectées avec le récepteur GPR1, la fixation de la chémérine S157 entraîne une faible mobilisation calcique [16]. Enfin, CCRL2 n'induit pas de signalisation intracellulaire connue à ce jour [17, 18]. Ce récepteur est fortement exprimé dans les cellules endothéliales du poumon et plus faiblement au niveau du foie [19]. Il pourrait réguler la biodisponibilité de la chémérine en la séquestrant et en la présentant au récepteur CMKLR1 présent sur des cellules voisines [18].

Rôle de la chémérine dans le métabolisme

La concentration circulante de chémérine est augmentée non seulement dans des maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde [20], mais aussi dans l'obésité et les pathologies métaboliques qui lui sont associées [21]. Chez l'homme, mais aussi chez les rongeurs, plusieurs études montrent un lien entre les taux plasmatiques de chémérine, l'obésité et le syndrome métabolique [21-24]. Ainsi, chez des rats nourris avec un régime enrichi en lipides, les taux plasmatiques de chémérine augmentent, de même que l'expression de la chémérine et de son récepteur CMKLR1 au niveau du tissu adipeux, mais également de l'adipocyte isolé [25, 26]. Chez

la souris, une invalidation du gène *Cmklr1* entraîne une diminution de l'adiposité et une augmentation de l'intolérance au glucose [27] bien que Rouger *et al.* aient observé une augmentation de l'adiposité chez des souris *Cmklr1*^{-/-} [28]. L'invalidation de *Gpr1*, codant le second récepteur de la chémérine, entraîne aussi une intolérance au glucose, mais uniquement au cours d'un régime enrichi en lipides [29]. Comme chez les rongeurs, les niveaux circulants de chémérine chez l'homme sont corrélés positivement avec l'indice de masse corporelle, le taux de triglycérides et les niveaux plasmatiques de cytokines inflammatoires [21, 22]. *In vitro*, la synthèse de chémérine par les adipocytes humains ou murins est induite par les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1β et le TNF-α (*tumor necrosis factor*) [30]. Parlee *et al.* ont ainsi observé que l'exposition au TNF-α augmentait la concentration de chémérine active dans le milieu de culture [23]. *Ex vivo*, des explants de tissu adipeux de patients obèses sécrètent plus de chémérine que des explants de patients non obèses [11]. Chez la vache, les niveaux d'expression de la chémérine et de son récepteur CMKLR1 sont également régulés durant la différenciation des adipocytes mais aussi, plus spécifiquement, par le TNF-α [31]. Ainsi, des cytokines inflammatoires pourraient stimuler la production de chémérine par les adipocytes, expliquant en partie les taux plasmatiques élevés observés en cas d'obésité.

La chémérine et son récepteur CMKLR1 jouent un rôle important dans l'adipogenèse et l'homéostasie métabolique. Goralsky *et al.* ont montré qu'au niveau du tissu adipeux blanc, il n'y avait pas de différence d'expression de la chémérine et de son récepteur en

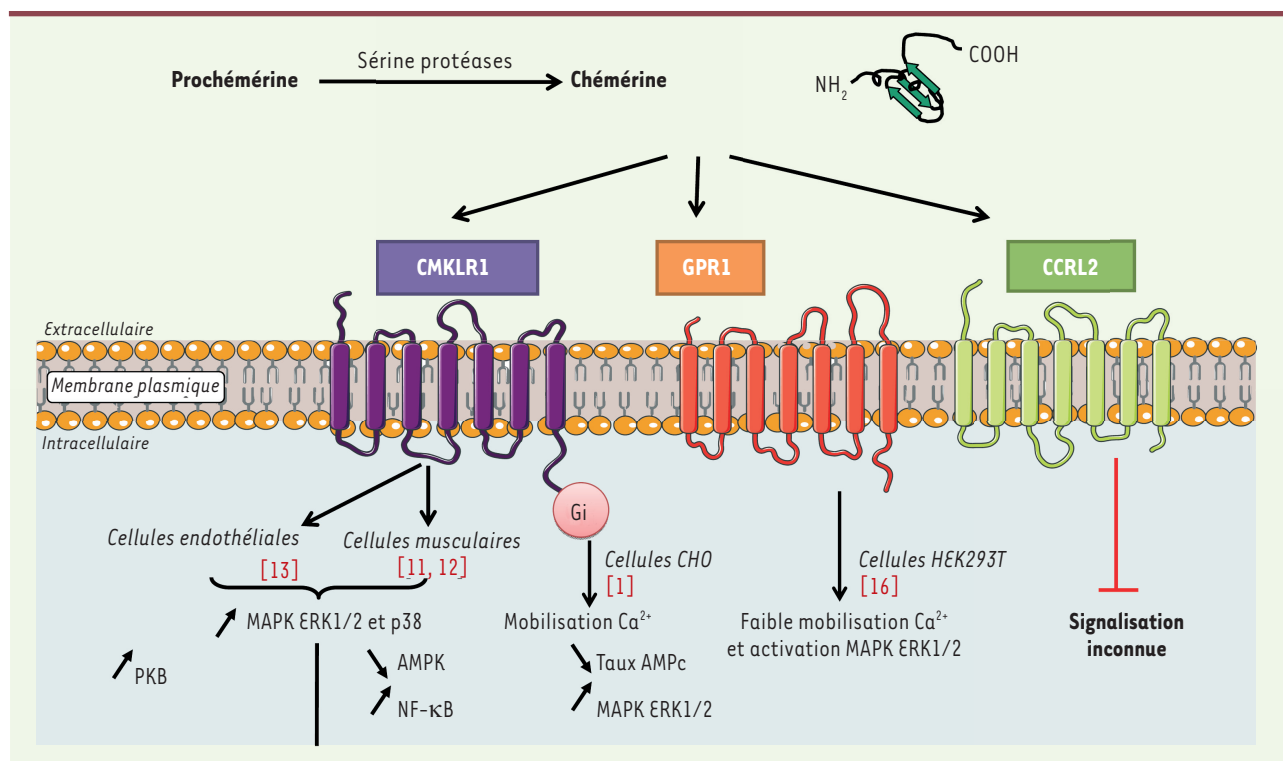


Figure 2. Activation de la prochémérine après clivage de sa partie terminale en chémérine active et fixation sur ses trois récepteurs connus à ce jour, CMKLR1, GPR1 et CCRL2. La forme immature de la chémérine (prochémérine) est clivée à son extrémité carboxy-terminale par une protéase extracellulaire en une forme biologiquement active de 16 kDa. La chémérine interagit au niveau cellulaire avec trois récepteurs à sept domaines transmembranaires appelés : CMKLR1, GPR1 et CCRL2. Contrairement à CCRL2, pour lequel aucun signal n'a été décrit à ce jour, CMKLR1 (le plus étudié) et GPR1 peuvent moduler la concentration d'AMPc, mais aussi d'autres voies de signalisation comme les MAPK ERK1/2 et P38, l'AMPK, la PKB et NF-κB indépendamment ou non de la protéine G inhibitrice (Gi). AMPc : adénosine monophosphate cyclique, MAPK : mitogen-activated protein kinase ; ERK1/2 : extracellular signal-regulated kinases 1 et 2 ; PKB : protéine kinase B ; AMPK : adénosine monophosphate kinase ; NF-κB : nuclear factor-kappa B ; ↗ : augmente l'activation pour MAPK ERK1/2, p38, PKB, AMPK et NF-κB ; ↘ : la diminue (adaptée de [52]).

fonction de la localisation du tissu adipeux [10]. En revanche, dans la même étude, les auteurs ont mis en évidence que l'expression de la chémérine et de CMKLR1 était deux fois plus importante dans les adipocytes que dans les cellules non adipocytaires du tissu adipeux [10]. *In vitro*, l'inactivation du gène codant la chémérine, ou de celui codant son récepteur *Cmk1r1*, dans des préadipocytes de la lignée murine 3T3-L1 ou des adipocytes matures, réduit l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides, comme le gène codant le transporteur de glucose sensible à l'insuline, GLUT4, ou celui codant la lipase hormono-sensible [10]. Chez l'homme ou la souris, le promoteur du gène de la chémérine contient des sites de liaison pour PPARγ (*peroxisome proliferator-activated receptor* γ) et la famille des facteurs de transcription SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*), connus pour favoriser l'adipogenèse [32, 33]. L'expression de la chémérine et de CMKLR1 dans les cellules 3T3-L1 est ainsi augmentée en présence de troglitazone, un ligand du récepteur nucléaire PPARγ [25]. De plus, l'inhibition de SREBP2 par un siARN dans les préadipocytes 3T3-L1 induit une forte diminution en cholestérol, en triglycérides mais aussi en chémérine, dans ces cel-

lules. La restauration de l'homéostasie du cholestérol y induit la synthèse de chémérine. Ainsi, un faible taux de cholestérol est directement lié à une augmentation de l'expression de la chémérine [34]. Chez la vache, Muruganandan et son équipe ont montré que le gène codant la chémérine possède aussi, dans sa région promotrice, des éléments de réponse à PPAR-γ (*peroxisome proliferator response element* - PPRE), ce qui est en accord avec les données de Suzuki *et al.* qui ont observé une augmentation simultanée de l'expression de PPAR-γ2 et de la chémérine au cours de la différenciation des adipocytes bovins [31, 35]. Dans les adipocytes 3T3-L1, la chémérine recombinante inhibe le captage de glucose en réponse à l'insuline [30]. Cependant, l'injection de chémérine recombinante *in vivo* n'a pas d'effet sur le captage du glucose par le tissu adipeux chez la souris [24]. Chez l'homme, l'insuline augmente, *ex vivo*, l'expression de la chémérine dans des explants de tissus adipeux. *In vivo* une

hyperinsulinémie prolongée provoque une augmentation de la concentration de chémérine chez des individus sains [36]. La chémérine pourrait donc être, non seulement un révélateur de l'inflammation, mais aussi un indicateur du métabolisme glucidique. La régulation dynamique et spécifique de l'expression génique de la chémérine dans le tissu adipeux (par rapport aux autres tissus) suggère l'importance de son rôle physiologique dans ce tissu, même s'il subsiste des zones d'ombre.

Rôle au niveau de la reproduction : expression et effet au niveau des gonades

Rôle au niveau ovarien

La chémérine et ses trois récepteurs sont présents dans le follicule ovarien chez la femme [37], la vache [38] et la rate [39, 40]. Chez cette dernière espèce, ils sont exprimés dans les différentes cellules du follicule ovarien (cellules de la granulosa et de la thèque, cellules du cumulus et l'ovocyte) et dans le corps jaune [38]. Plusieurs études chez les rongeurs, l'humain et le bovin montrent un rôle de la chémérine dans les fonctions des cellules ovariennes (stéroïdogenèse, apoptose, prolifération cellulaire et maturation ovocytaire). Chez la rate, la chémérine supprime l'effet stimulant de la FSH (*follicle stimulating hormone*) sur la sécrétion de progestérone et d'œstradiol dans des cultures de follicules pré-antraux et de cellules de la granulosa [39] (Figure 3). Elle inhibe aussi l'expression des récepteurs nucléaires NR5a1 et NR5a2 qui se fixent sur les régions promotrices des gènes codant les enzymes de la stéroïdogenèse, la *cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme* (P450scc) et la *cytochrome P450 aromatase* (P450arom), en réponse à la FSH. Ces effets inhibiteurs de la chémérine sur la production *in vitro* de stéroïdes par les cellules de la granulosa sont également observés chez d'autres espèces comme le bovin [38] et l'humain [37] (Figure 3). Dans les cellules de la granulosa de vache, la chémérine inhibe l'expression du transporteur de cholestérol, la *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), de la P450arom, ainsi que la synthèse *de novo* de cholestérol ; ces effets font intervenir le récepteur CMKLR1 [38]. Chez des rates traitées par la 5 alpha-déhydrotestostérone (qui est utilisée pour mimer le syndrome des ovaires polykystiques - SOPK), la chémérine non seulement diminue la sécrétion d'œstradiol par les cellules de la granulosa, mais elle induit aussi leur apoptose [40] en bloquant l'expression du facteur ovocytaire GFD9 (*growth/differentiation factor 9*), qui favorise la prolifération cellulaire et la différenciation des follicules pré-antraux en follicules antraux [40] (Figure 3). Chez les bovins, la chémérine a des effets négatifs sur la stéroïdogenèse, la survie et la prolifération des cellules de la granulosa. Elle bloque également la maturation *in vitro* des ovocytes bovins au stade de vésicule germinale [38] (Figure 3). La chémérine apparaît donc comme un important régulateur intraovarien, et pourrait contribuer à la dérégulation du développement folliculaire.

Chémérine et syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK (syndrome des ovaires polykystiques) est l'une des causes les plus fréquentes d'infertilité chez la femme en âge de procréer (12 à 18 %

en seraient atteintes selon les critères de Rotterdam [41]). Ce syndrome comporte à la fois des troubles de la fertilité (hyperandrogénie, cycles irréguliers et ovaires micropolykystiques à l'échographie) et des troubles du métabolisme (obésité et insulino-résistance). Or, il est intéressant d'observer une augmentation significative des taux de chémérine dans le plasma et le tissu adipeux chez des patientes atteintes de SOPK [36, 42]. La metformine [53], un agent antidiabétique, abolit cette augmentation plasmatique de la chémérine [36]. Dans le modèle de rates stimulées par la 5 alpha-dihydrotestostérone, l'expression (ARNm et protéine) dans les ovaires de la chémérine et de son récepteur (CMKLR1) est plus élevée [43]. Il a ainsi été proposé que la chémérine joue un rôle dans le processus pathologique du SOPK en contrôlant négativement la synthèse des stéroïdes folliculaires stimulée par la FSH [39].

Rôle au niveau du testicule

Chez les rongeurs (rat et souris) et l'homme, la chémérine et ses récepteurs (CMKLR1, GRP1 et CCRL2) sont présents dans les testicules [1, 44]. Chez le rat, si l'expression de l'ARNm de la chémérine diminue au cours du développement post-natal (5 à 90 jours), celle de ses trois récepteurs augmente [44]. Chez l'homme et le rat, la chémérine et deux de ses récepteurs, CMKLR1 et GPR1, sont spécifiquement localisés dans les cellules de Leydig¹ et très peu dans les cellules germinales [44]. Dans des cultures primaires de ces cellules, elle inhibe la sécrétion de testostérone en réponse à l'hCG (*human chorionic gonadotropin*) [44, 45] probablement en réduisant l'expression de l'enzyme 3 bêtaHSD (3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase)² et la phosphorylation de la MAPK ERK1/2. Ainsi, chez le mâle comme chez la femelle (humain, vache [37, 38], et rat [39]), la chémérine exerce un effet inhibiteur *in vitro* sur la stéroïdogenèse.

Chémérine et physiologie fœto-maternelle

La chémérine est présente dans les cellules trophoblastiques du placenta chez la femme et la rate. Chez la femme, les concentrations sériques de plusieurs adipocytokines, comme la leptine [46, 47], la visfatine [46], la résistine [46, 47], ainsi que celle du TNF- α [47], sont plus élevées en fin de grossesse, alors que les taux d'adiponectine circulante [46, 47] sont diminués. De la même manière, la concentration de chémérine augmente au cours de la grossesse chez la femme, contrairement à ce

¹ Les cellules de Leydig, situées dans l'espace interstitiel testiculaire, entre les tubules séminifères, assurent la biosynthèse des stéroïdes dont le plus important est la testostérone.

² L'enzyme bêta HSD transforme la prégénolone en progestérone.

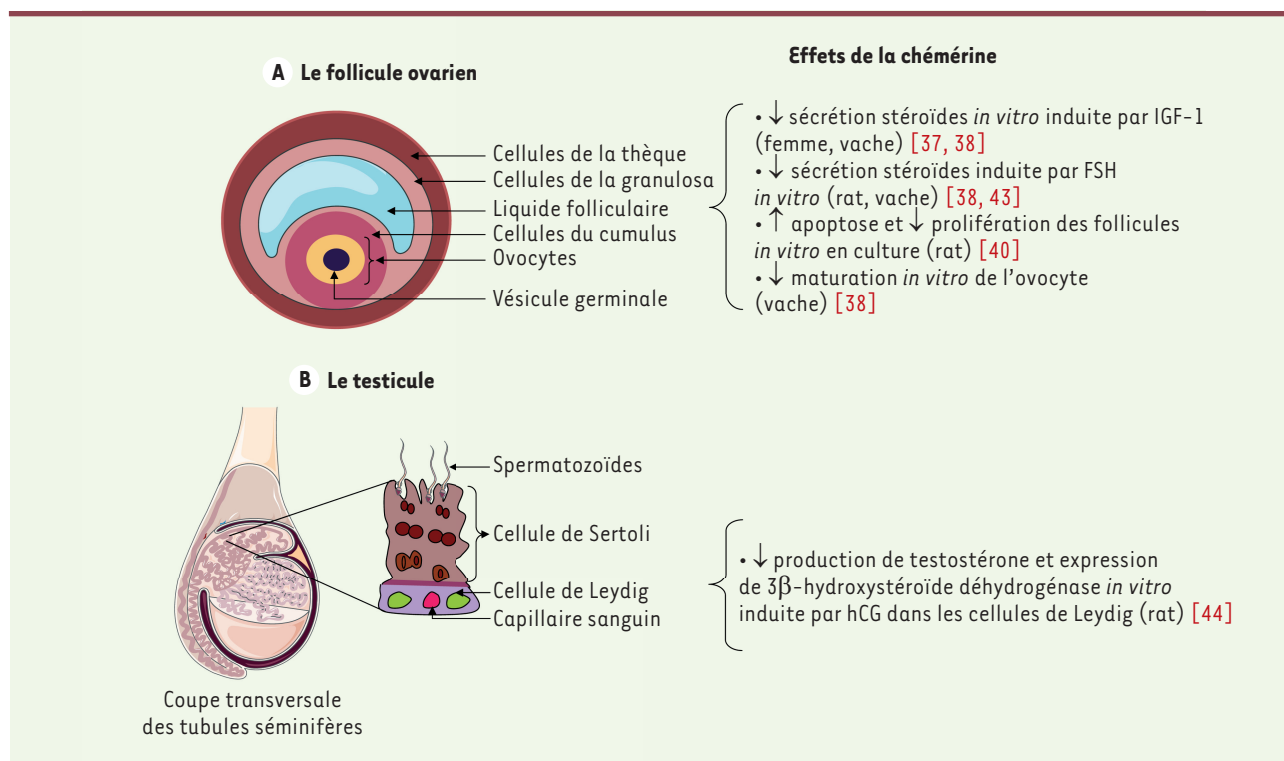


Figure 3. Représentation des actions de la chémérine dans les gonades. IGF-1 : insulin like growth factor-1 ; FSH : follicle stimulating hormone ; hCG : human chorionic gonadotropin. La nomenclature *in vitro* fait référence à des expériences en système cellulaire.

qui est observé chez la rate [48, 49]. La forte concentration plasmatique de la chémérine mesurée en fin de grossesse suggère que cette chimiokine joue un rôle dans la croissance embryonnaire [48, 50]. Plusieurs études ont, par ailleurs, montré une augmentation des taux plasmatiques de chémérine dans les cas de prééclampsie – que caractérise le développement d'une hypertension associée à une protéinurie –, une complication qui affecte 2 à 5 % des gestations chez la femme et est une cause majeure de mortalité fœtale [51, 54]. Cette augmentation de chémérine dans le plasma est d'autant plus importante que la prééclampsie est sévère [51].

Conclusions et perspectives

La présence de la chémérine et de ses récepteurs au niveau des gonades est maintenant bien établie. Cette adipocytokine intervient dans la régulation *in vitro* de la stéroïdogénèse, à la fois chez l'homme et les rongeurs, ainsi que dans le contrôle de la maturation ovocytaire *in vitro* chez la vache. Toutefois, si les activités de la chémérine au niveau cellulaire sont convaincantes, ses effets physiologiques au niveau des organes reproducteurs devront être précisés, de même que l'implication de la production locale de chémérine dans ces effets. Son rôle dans le métabolisme énergétique pourrait faire le lien entre troubles métaboliques et infertilité dans certains syndromes comme le SOPK. Chez la femme, la chémérine est exprimée au niveau du placenta où elle pourrait intervenir dans la régulation du métabolisme fœto-maternel, la croissance du fœtus et l'homéostasie métabolique au cours de la grossesse. Enfin, son effet potentiel sur la régulation

centrale de la fonction de reproduction, et plus précisément au niveau de la sécrétion de la gonadolibérine (GnRH – *gonadotropin releasing hormone*) et des hormones gonadotropes, un rôle bien démontré pour la leptine ou l'adiponectine, reste à explorer. ♦

SUMMARY

Chemerin: a pro-inflammatory adipokine involved in the reproduction function?

Chemerin is a pro-inflammatory adipokine secreted and expressed predominantly by adipocytes. Chemerin is initially involved in the regulation of the immune system, the adipogenesis and the energy metabolism. However, several recent studies show that this adipokine and its receptors are present in the gonads. *In vitro*, chemerin reduces steroidogenesis in ovarian and testicular cells in rodents and humans. Chemerin and its receptors are also present in the placenta. Chemerin plays an important role in the regulation of fetal and maternal metabolism, fetal growth and metabolic homeostasis during pregnancy. This review describes the role of chemerin in metabolism and reproduction. ‡

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 977-85.
- Zhao L, Yamaguchi Y, Sharif S, et al. Chemerin158K protein is the dominant chemerin isoform in synovial and cerebrospinal fluids but not in plasma. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 39520-7.
- Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population: a pilot study. *Biomed Pap Med Fac* 2008 ; 152 : 217-21.
- Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 34661-6.
- Hansen IR, Jansson KM, Cannon B, et al. Contrasting effects of cold acclimation versus obesogenic diets on chemerin gene expression in brown and white adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1841 : 1691-9.
- Du XY, Leung LL. Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009 ; 41 : 973-9.
- Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickingler AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life* 2014 ; 66 : 19-26.
- Fatima SS, Rehman R, Baig M, et al. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides* 2014 ; 62 : 15-20.
- Parolini S, Santoro A, Marcano E, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood* 2007 ; 109 : 3625-32.
- Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 28175-88.
- Sell H, Laurencikene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009 ; 58 : 2731-40.
- Becker M, Rabe K, Lebherz C, et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes* 2010 ; 59 : 2898-903.
- Kaur J, Adya R, Tan BK, et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 ; 39 : 1762-8.
- Marchese A, Docherty JM, Nguyen T, et al. Cloning of human genes encoding novel G-protein-coupled receptors. *Genomics* 1994 ; 23 : 609-18.
- Shimizu N, Soda Y, Kanbe K, et al. An orphan G protein-coupled receptor, GPR1, acts as a coreceptor to allow replication of human immunodeficiency virus types 1 and 2 in brain-derived cells. *J Virol* 1999 ; 73 : 5231-9.
- Barnea G, Strapps W, Herrada G, et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 64-9.
- Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); two multifunctional receptors with unusual properties. *Exp Cell Res* 2011 ; 317 : 674-84.
- Zabel BA, Nakae S, Zuniga L, et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 2207-20.
- Monnier J, Lewen S, O'Hara E, et al. Expression, regulation, and function of atypical chemerin receptor CCRL2 on endothelial cells. *J Immunol* 2012 ; 189 : 956-67.
- Ha YJ, Kang EJ, Song JS, et al. Plasma chemerin levels in rheumatoid arthritis are correlated with disease activity rather than obesity. *Joint Bone Spine* 2014 ; 81 : 189-90.
- Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 4687-94.
- Weigert J, Neumeier M, Wanner J, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 72 : 342-8.
- Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, et al. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 2010 ; 151 : 2590-602.
- Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010 ; 21 : 660-7.
- Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin: a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 362 : 1013-8.
- Rabe KI, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008 ; 14 : 741-51.
- Ernst MC, Haidl ID, Zuniga LA, et al. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance. *Endocrinology* 2012 ; 153 : 672-82.
- Rouger L, Denis GR, Luangsai S, et al. ChemR23 knockout mice display mild obesity but no deficit in adipocyte differentiation. *J Endocrinol* 2013 ; 219 : 279-89.
- Rourke JL, Muruganandan S, Dranse HJ, et al. Gpr1 is an active chemerin receptor influencing glucose homeostasis in obese mice. *J Endocrinol* 2014 ; 222 : 201-15.
- Kralisch S, Weise S, Sommer G, et al. Interleukin-1 β induces the novel adipokine chemerin in adipocytes *in vitro*. *Regul Pept* 2009 ; 154 : 102-6.
- Suzuki Y, Hong YH, Song SH, et al. The regulation of chemerin and CMKLR1 genes expression by TNF- α , adiponectin, and chemerin analog in bovine differentiated adipocytes. *Asian-Australas J Anim Sci* 2012 ; 25 : 1316-21.
- Zabel BA, Kwitniewski M, Banas M, et al. Chemerin regulation and role in host defense. *Am J Clin Exp Immunol* 2014 ; 3 : 1-19.
- Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, et al. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 23982-95.
- Bauer S, Wanner J, Schmidhofer S, et al. Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) activation after excess triglyceride storage induces chemerin in hypertrophic adipocytes. *Endocrinology* 2011 ; 152 : 26-35.
- Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 222-34.
- Tan BK, Chen J, Farhatullah S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 2009 ; 58 : 1971-7.
- Reverchon M, Cornuau M, Rame C, et al. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 1790-800.
- Reverchon M, Bertoldo MJ, Rame C, et al. Chemerin (RARRES2) decreases *in vitro* granulosa cell steroidogenesis and blocks oocyte meiotic progression in bovine species. *Biol Reprod* 2014 ; 90 : 102.
- Wang Q, Kim JY, Xue K, et al. Chemerin, a novel regulator of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology* 2012 ; 153 : 5600-11.
- Kim JY, Xue K, Cao M, et al. Chemerin suppresses ovarian follicular development and its potential involvement in follicular arrest in rats treated chronically with dihydrotestosterone. *Endocrinology* 2013 ; 154 : 2912-23.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 544-51.
- Guzel EC, Celik C, Abali R, et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014 ; 30 : 419-22.
- Wang Q, Leader A, Tsang BK. Inhibitory roles of prohibitin and chemerin in FSH-induced rat granulosa cell steroidogenesis. *Endocrinology* 2013 ; 154 : 956-67.
- Li L, Ma P, Huang C, et al. Expression of chemerin and its receptors in rat testes and its action on testosterone secretion. *J Endocrinol* 2014 ; 220 : 155-63.
- Li L, Huang C, Zhang X, et al. Chemerin-derived peptide C-20 suppressed gonadal steroidogenesis. *Am J Reprod Immunol* 2014 ; 71 : 265-77.
- D'ippolito S, Tersigni C, Scambia G, et al. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors* 2012 ; 38 : 14-23.
- Nourelddeen AF, Qusti SY, Al-Seen MN, et al. Maternal leptin, adiponectin, resistin, visfatin and tumor necrosis factor- α in normal and gestational diabetes. *Indian J Clin Biochem* 2014 ; 29 : 462-70.
- Kasher-Meron M, Mazaki-Tovi S, Barhod E, et al. Chemerin concentrations in maternal and fetal compartments: implications for metabolic adaptations to normal human pregnancy. *J Perinat Med* 2014 ; 42 : 371-8.
- Garces MF, Sanchez E, Acosta BJ, et al. Expression and regulation of chemerin during rat pregnancy. *Placenta* 2012 ; 33 : 373-8.
- Garces MF, Sanchez E, Ruiz-Parra AI, et al. Serum chemerin levels during normal human pregnancy. *Peptides* 2013 ; 42 : 138-43.
- Duan DM, Niu JM, Lei Q, et al. Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia. *J Perinat Med* 2011 ; 40 : 121-7.
- Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the female reproductive tract. *Int J Endocrinol* 2014 ; 2014 : 232454.
- Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 82-92.
- Rigoud V, Chelbi ST, Vaiman D. La pré-éclampsie. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1017-9.

TIRÉS À PART
J. Dupont