



NOUVELLE

Le peptide atrial natriurétique

Un facteur de protection contre le diabète de type 2 ?

Marlène Lac, Cédric Moro

Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), Inserm, Université de Toulouse, UMR1297, Toulouse, France.
cedric.moro@inserm.fr

► Les peptides natriurétiques (*natriuretic peptides*, NP) sont des hormones cardiaques connues depuis les années 1980 pour réguler la balance hydrosodée et la volémie chez les mammifères. Cette famille regroupe plusieurs membres, dont le NP atrial (ANP) et le NP de type B (BNP), sécrétés respectivement par l'atrium droit et les ventricules en réponse à un stress de surcharge de pression. L'augmentation de la pression veineuse centrale et de la volémie consécutive à un exercice physique ou à une exposition au froid dilate l'atrium droit et facilite la sécrétion d'ANP. Le BNP est surtout induit dans un contexte d'hypertrophie chronique du ventricule gauche, et son produit stable de sécrétion, le fragment NH₂-terminal de la prohormone (NT-proBNP), est utilisé comme un biomarqueur d'insuffisance cardiaque. Les peptides natriurétiques se lient à un récepteur de type guanylyl cyclase-A (GCA), codé par le gène *NPR1*, qui augmente la production intracellulaire de GMPc et active, entre autres, des protéine kinases dépendantes de GMPc [1].

L'ANP comme biomarqueur du diabète de type 2

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre les taux circulants d'ANP/BNP, l'obésité et le diabète de type 2. Les taux circulants de peptides natriurétiques diminuent graduellement avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle et prédisent le risque de diabète de type 2 [2, 3]. Plusieurs polymorphismes de l'ANP, de son récepteur biologiquement actif GCA, et de son récepteur de clairance (*natriuretic peptide receptor C*, NPRC)¹ sont associés à l'obésité abdominale, à l'hypertension artérielle, et au diabète de type 2. Plus récemment, une diminution de l'expression du récepteur GCA de l'ANP et une expression accrue de son récepteur de clairance NPRC dans le tissu adipeux ont été constatées chez des individus obèses [4]. Un tel déséquilibre entre les deux récepteurs perturbe la signalisation ANP en situation d'obésité et de diabète de type 2.

¹ Ce récepteur participe au catabolisme des peptides natriurétiques en permettant leur endocytose. L'autre voie de dégradation de ces peptides hormonaux implique une enzyme sécrétée (exoenzyme) : l'endopeptidase neutre (ndlr).

L'ANP contrôle le métabolisme énergétique

Nous avons précédemment montré l'importance du rôle de l'ANP dans les tissus adipeux et le muscle squelettique. L'ANP induit la lipolyse dans le tissu adipeux blanc humain, un processus de dégradation des triglycérides stockés dans les adipocytes, sous l'action séquentielle de lipases [5, 6]. Dans le tissu adipeux brun, l'ANP stimule la thermogénèse de non-frisson en réponse à une exposition aigüe au froid. Cet effet implique une augmentation du recrutement de tissu adipeux brun métaboliquement actif et l'induction de la protéine découplante 1 (UCP1), qui découple le gradient de protons de la chaîne respiratoire mitochondriale [7]. Des travaux plus anciens avaient montré que l'ANP et le BNP stimulent le métabolisme oxydant et induisent l'expression de UCP1 dans des cellules dérivées d'adipocytes humains de type hMADS (*human multipotent adipose-derived stem cells*) [8]. Les auteurs avaient également observé un « brunissement »

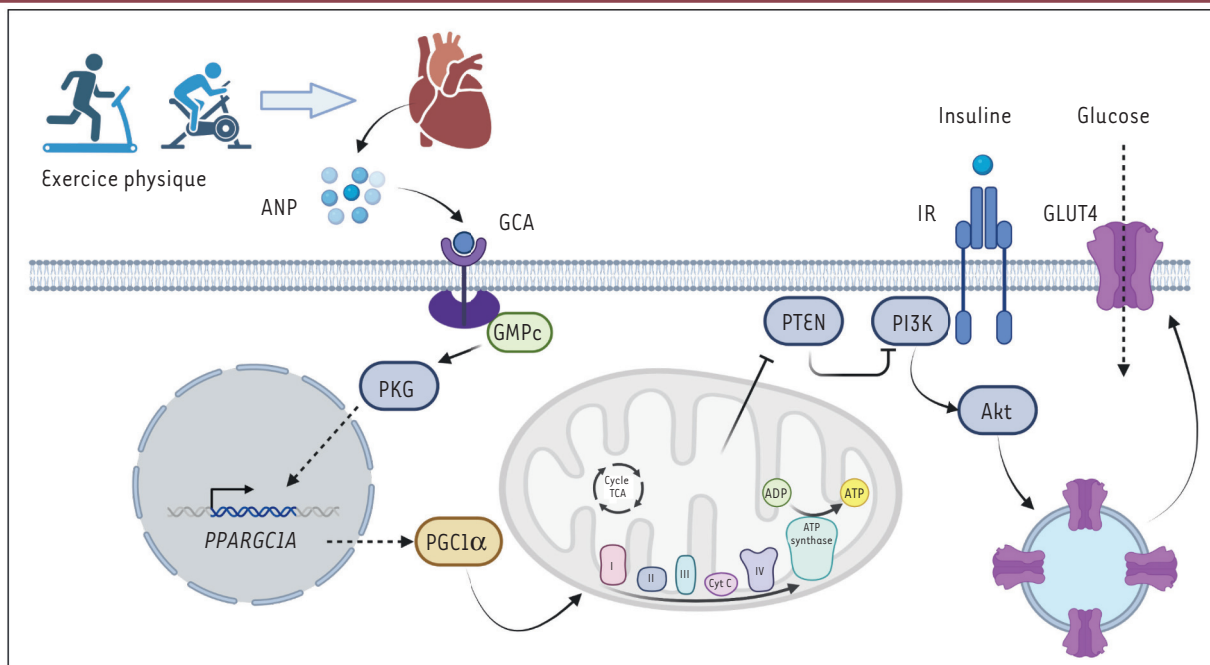


Figure 1. Contrôle du métabolisme oxydant musculaire par le peptide natriurétique atrial. Le couplage entre un tonus basal de la signalisation impliquant la guanylyl cyclase-A (GCA) dans le muscle et une libération pulsatile du peptide natriurétique atrial (ANP) au cours d'un exercice physique semble requis pour le maintien des capacités oxydantes musculaires et de la sensibilité à l'insuline. Les mécanismes moléculaires impliquent un contrôle de l'intégrité des mitochondries par les protéines des complexes OXPHOS, et de la fuite de protons à travers la membrane mitochondriale interne. Ces processus modulent le niveau de stress oxydant de la fibre musculaire et la signalisation insulinaire *via* la protéine PTEN (*phosphatase and tensin homolog*). GLUT4 : *glucose transporter 4* ; IR : récepteur de l'insuline ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; Akt (PKB) : protéine kinase B ; PPARGC1A (PGC1 α) : *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α* ; PKG : protéine kinase dépendante de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) ; Cycle TCA : cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs). Figure créée avec BioRender.

des dépôts adipeux blancs associé à une diminution de leur masse chez des souris dont le récepteur de clairance NPRC avait été génétiquement inactivé (souris *Npr3^{-/-}*). Ces résultats suggèrent que les peptides natriurétiques stimulent la thermogenèse. Ainsi, les taux circulants de BNP et l'expression du récepteur GCA dans les tissus adipeux blanc et brun augmentent lors d'une exposition aiguë au froid. Ces résultats pourraient avoir une pertinence physiologique chez l'Homme, qui possède un tissu adipeux brun fonctionnel.

Dans le muscle squelettique, l'ANP améliore l'oxydation des acides gras en stimulant la biogenèse des mitochondries et en activant la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces effets dépendent de l'activation d'un coactivateur transcriptionnel du

métabolisme oxydant appelé PGC1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α*) et des complexes de phosphorylation oxydante (OXPHOS) de la chaîne respiratoire mitochondriale [9]. Un traitement chronique de myotubes primaires humains en culture avec 100 nM d'ANP mime en partie les effets de l'entraînement musculaire en endurance. Cela indique un rôle potentiel de la signalisation par l'ANP dans les adaptations musculaires lors d'exercices physiques répétés. Nous avons constaté une augmentation concomitante de l'expression des gènes codant les protéines GCA et PGC1 α , ainsi que des gènes OXPHOS dans le muscle vaste latéral de sujets en situation d'obésité. Ces adaptations transcriptionnelles reflètent une augmentation de la capacité oxy-

dante musculaire en réponse à l'entraînement d'endurance.

Ces travaux ont mis en évidence le rôle physiologique du peptide hormonal ANP dans la régulation du métabolisme énergétique, et l'existence d'un dialogue entre le cœur, les tissus adipeux et le muscle squelettique coordonné par cette hormone.

Un défaut de signalisation par l'ANP cause un prédiabète et une diminution des capacités d'endurance

Pour tester le rôle de l'ANP dans la pathogenèse du diabète de type 2 et des adaptations musculaires à l'exercice physique, nous avons combiné des études sur différents modèles murins déficients pour l'ANP (souris *Nppa^{-/-}*) ou son récepteur GCA (souris *Npr1^{-/-}*). Nous avons montré qu'une hypoactivité de la signalisation par l'ANP, ubiquitaire

ou restreinte aux muscles squelettiques, cause une insulino-résistance et un pré-diabète. L'insulino-résistance, facteur de risque majeur du diabète de type 2, est également associée à un dysfonctionnement mitochondrial, qui se traduit par une diminution de l'abondance des protéines OXPHOS et une augmentation de la fuite des protons mesurée sur mitochondries isolées (Figure 1). Ces effets s'accompagnent d'une franche diminution des capacités d'endurance chez les animaux déficients pour la signalisation par l'ANP [10]. Nous montrons également que plusieurs variants génétiques de GCA sont associés à divers traits métaboliques du diabète de type 2 humain, et qu'il existe une corrélation entre l'abondance de la protéine GCA, la fonction mitochondriale et les capacités oxydantes dans le muscle squelettique humain.

Ces travaux de recherche ont mis en évidence le rôle de la signalisation par l'ANP dans le maintien de l'insulino-sensibilité et des capacités oxydantes

musculaires, ainsi que son implication dans la pathogenèse du diabète de type 2 (Figure 1). Le cœur, via la sécrétion d'ANP, pourrait ainsi ajuster la disponibilité en acides gras à ses propres besoins ainsi qu'à ceux des muscles squelettiques en activité au cours de l'exercice physique. Ce système endocrine permettrait également de coupler l'adaptation physiologique du cœur et celle des muscles squelettiques en réponse à des exercices physiques répétés. ♦

Atrial natriuretic peptide: A protective factor against type 2 diabetes ?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol Rev* 2016 ; 96 : 751-804.
2. Lazo M, Young JH, Brancati FL, et al. NH2-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of diabetes. *Diabetes* 2013 ; 62 : 3189-93.
3. Sujana C, Seissler J, Jordan J, et al. Associations of cardiac stress biomarkers with incident type 2 diabetes and changes in glucose metabolism: KORA F4/FF4 study. *Cardiovasc Diabetol* 2020 ; 19 : 178.
4. Kovacova Z, Tharp WG, Liu D, et al. Adipose tissue natriuretic peptide receptor expression is related to insulin sensitivity in obesity and diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2016 ; 24 : 820-8.
5. Moro C, Crampes F, Sengenès C, et al. Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J* 2004 ; 18 : 908-10.
6. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013 ; 304 : H358-68.
7. Carper D, Coue M, Nascimento EBM, et al. Atrial natriuretic peptide orchestrates a coordinated physiological response to fuel non-shivering thermogenesis. *Cell Rep* 2020 ; 32 : 108075.
8. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 1022-36.
9. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 4675-9.
10. Carper D, Lac M, Coue M, et al. Loss of atrial natriuretic peptide signaling causes insulin resistance, mitochondrial dysfunction, and low endurance capacity. *Sci Adv* 2024 ; 10 : ead14374.



Tarifs d'abonnement m/s - 2025

Abonnez-vous
à **médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

