

► En marge de leur effet sur la régulation de la volémie, les peptides natriurétiques émergent depuis une vingtaine d'années comme des hormones métaboliques reliant l'activité cardiaque au métabolisme énergétique. Des travaux récents de notre équipe soulignent un nouveau rôle de ces peptides dans le contrôle du métabolisme oxydatif musculaire et ouvrent de nouvelles perspectives dans l'étude des maladies chroniques affectant les muscles squelettiques. ◀

Les peptides natriurétiques (PN) sont des hormones cardiaques connues depuis les années 1980 pour réguler la balance hydro-sodée et la volémie chez les mammifères. Cette famille regroupe plusieurs membres dont l'atrial-NP (ANP) et le B-type NP (BNP), sécrétés respectivement par l'oreillette droite et les ventricules, en réponse à une augmentation de la pression veineuse centrale et de la volémie. Les PN ciblent un récepteur biologiquement actif de type A couplé à une activité guanylyl-cyclase intrinsèque (GC-A) qui augmente la production intracellulaire de GMPc [1]. C'est en 2000 que des travaux conduits dans notre laboratoire ont mis en évidence un rôle métabolique des PN jusqu'alors insoupçonné [2]. Il apparaît de plus en plus évident que les PN exercent, hors de la sphère cardiovasculaire, de nombreux effets biologiques dans différents tissus cibles incluant les tissus adipeux, le muscle squelettique, le foie et le pancréas [3]. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre les niveaux circulants de PN, l'obésité et le diabète de type 2 [4]. Les niveaux circulants de PN diminuent graduellement avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle et prédisent le risque de diabète de type 2 [5]. Plusieurs polymorphismes de l'ANP et du BNP, du récepteur biologiquement actif GC-A et du récepteur de clairance (NPRC) sont associés à l'obésité abdominale, à l'hypertension artérielle et au diabète de type 2.

Contrôle du métabolisme oxydatif musculaire par les peptides natriurétiques

Cédric Moro



© Valérie Allamand

Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), Équipe MetaDiab, Inserm/Université Paul Sabatier UMR1297, CHU Rangueil, 1 avenue Jean Poulhès, 31432 Toulouse Cedex 4, France. cedric.moro@inserm.fr

Régulation de la balance énergétique

Des expériences menées sur des modèles animaux suggèrent que les PN et la signalisation GMPc pourraient stimuler le métabolisme énergétique et protéger des souris en régime hyperlipidique d'une prise excessive de masse grasse et de ses effets délétères sur la tolérance au glucose. Ainsi, des souris transgéniques ayant un niveau circulant élevé de BNP (BNP-Tg) ont, par rapport aux souris contrôles, une prise de poids atténuée lorsqu'elles sont nourries avec un régime enrichi en lipides [6]. Ceci pourrait s'expliquer notamment par une augmentation de la consommation d'oxygène et de l'oxydation lipidique au niveau de l'organisme entier. De plus, des souris surexprimant globalement la protéine kinase GMPc-dépendante PGK-I (PGK-Tg) sont plus minces en régime standard et résistent à la prise de poids induite par un régime gras par rapport aux souris sauvages. À l'inverse, des souris partiellement invalidées pour le récepteur biologiquement actif GC-A (GC-A^{+/-}), deviennent plus susceptibles à l'obésité et intolérantes au glucose [6]. Ces souris ont une prise de poids et une glycémie augmentées lors d'un régime hyperlipidique. Par ailleurs, nous avons relevé qu'un traitement d'une durée de quatre semaines de souris rendues obèses par un régime hyperlipidique avec du BNP, améliorait la tolérance au glucose des animaux, diminuait le contenu lipidique intramyocellulaire et augmentait l'oxydation des lipides dans le muscle squelettique [7]. Les effets protecteurs des PN contre l'obésité et ses complications



métaboliques pourraient être liés à une amélioration de l'utilisation des lipides et du métabolisme oxydatif dans le muscle squelettique.

Régulation du métabolisme oxydatif musculaire

Nous avons pu montrer qu'un exercice physique aigu augmente les niveaux circulants d'ANP de manière intensité d'exercice-dépendante, tandis que le BNP varie très peu [8]. Dans une étude clinique interventionnelle, nous avons observé une augmentation de l'expression du GC-A musculaire conjointement à une amélioration globale de la capacité oxydative musculaire chez des sujets obèses après huit semaines d'entraînement en endurance [9]. Nous avons ensuite montré qu'une activation de la voie PN/GMPc dans des cultures primaires de myotubes humains pouvait induire l'expression de *peroxisome proliferator activated-receptor-γ* (PPAR) *co-activator-1α* (PGC1α), un co-activateur transcriptionnel majeur de la biogenèse mitochondriale (Figure 1). Le mécanisme semble impliquer une régulation transcriptionnelle de PGC1α par le GMPc via le facteur de transcription ATF-2 (Activating Transcription Factor 2), tandis que l'expression de PPAR-δ, un facteur de transcription régulant le métabolisme oxydatif, ne semble pas affectée. L'induction de PGC1α par les PN se traduit par une activation de l'expression des gènes de la phosphorylation oxydative. Nous observons également une induction de l'expression de deux protéines impliquées dans la conductance aux protons, l'*adenine nucleotide translocase 1* (ANT1) et la protéine découplante 3 (UCP3), ainsi que des transporteurs aux acides gras, *fatty acid binding protein-3* (FABP3) et CD36. Ces événements moléculaires se traduisent par une augmentation de la respiration mitochondriale maximale et découplée d'une part, et de l'oxydation des lipides d'autre part [9] (Figure 1). Fait marquant, les PN miment *in vitro* les effets de l'entraînement en endurance *in vivo* qui s'accompagne chez les sujets d'une augmentation du métabolisme de repos indépendamment de la masse maigre et de la consommation maximale d'oxygène. Des résultats récents de

notre équipe indiquent que des souris totalement déficientes ANP (ANP KO) ou partiellement déficientes pour le récepteur GC-A (GC-A^{-/-}) présentent une diminution des capacités d'endurance à l'exercice, une diminution du nombre de fibres glycolytiques de type IIa et une dysfonction mitochondriale dans leurs muscles squelettiques (données non publiées).

Conclusion

Ces travaux démontrent un rôle physiologique majeur de l'ANP dans la régulation du métabolisme oxydatif musculaire. Ils soulignent également un dialogue endocrine insolite entre le cœur, les tissus adipeux et le muscle squelettique coordonné par les PN. Le cœur pourrait ainsi ajuster la disponibilité en acides gras à sa propre demande ainsi qu'à celle du muscle squelettique en activité au cours de l'exercice physique. Ce système permettrait également de coupler les adaptations physiologiques cardiaques à celles du muscle squelettique en réponse à l'exercice prolongé. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour étudier les effets de l'ANP dans les maladies chroniques affectant les muscles squelettiques. ♦

SUMMARY

Natriuretic peptides control of skeletal muscle oxidative metabolism

Besides their well-known effect in the regulation of blood volume, natriuretic peptides have emerged during the last two decades as key metabolic hormones linking cardiac function to energy metabolism. Recent work from our laboratory underscores a new role of these peptides in the control of oxidative metabolism

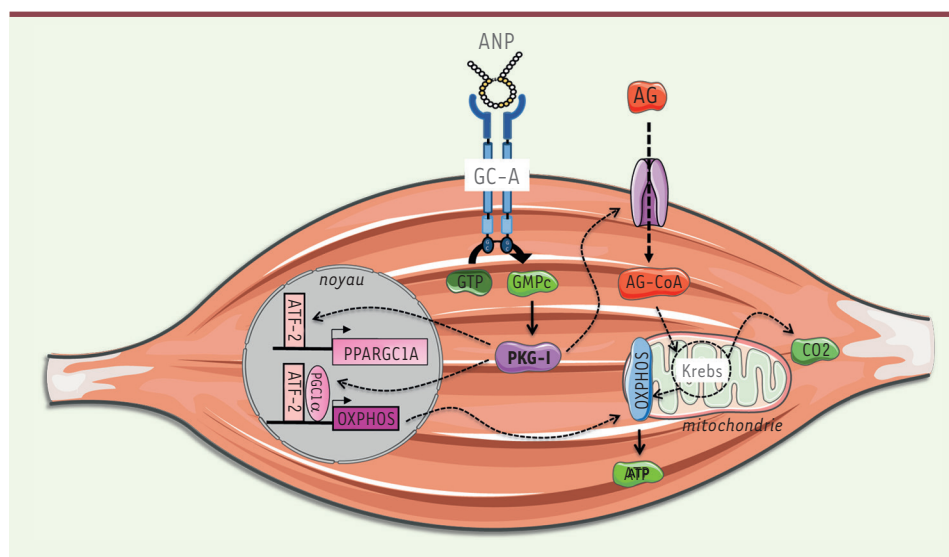


Figure 1. Mécanisme moléculaire du contrôle du métabolisme oxydatif musculaire par le peptide atrial natriurétique. AG : acides gras ; ATF-2 : Activating Transcription Factor 2 ; ANP : peptide atrial natriurétique ; GC-A : récepteur guanylyl cyclase-A ; OXPHOS : chaîne de phosphorylation oxydative ; PKG-I : protéine kinase GMPc-dépendante ; PGC1α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α.



in skeletal muscle and open novel perspectives in the field of chronic diseases affecting skeletal muscles. ♦

REMERCIEMENTS

Les travaux discutés dans cet article ont reçu le soutien de la Société Francophone du Diabète et de l'European Federation for the Study of Diabetes. Ils font également l'objet d'une communication orale lors des Journées de la Société Française de Myologie (congrès de Saint-Étienne, novembre 2021).

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare 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. Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab* 2008 ; 19 : 130-7.
3. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptide and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2012 ; 304 : H358-68.
4. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007 ; 115 : 1345-53.
5. Magnusson M, Jujic A, Hedblad B, et al. Low plasma level of atrial natriuretic peptide predicts development of diabetes: the prospective Malmo diet and cancer study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 638-45.
6. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 2009 ; 58 : 2880-92.
7. Coe M, Badin PM, Vila IK, et al. Defective natriuretic peptide receptor signaling in skeletal muscle links obesity to type 2 diabetes. *Diabetes* 2015 ; 64 : 4033-45.
8. Moro C, Pillard F, de Glisezinski I, et al. Sex differences in lipolysis-regulating mechanisms in overweight subjects: effect of exercise intensity. *Obesity* 2007 ; 15 : 2245-55.
9. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 4675-79.

TIRÉS À PART

C. Moro



WMS2022
11-15 October 2022,
Halifax, Canada

wms2022.com



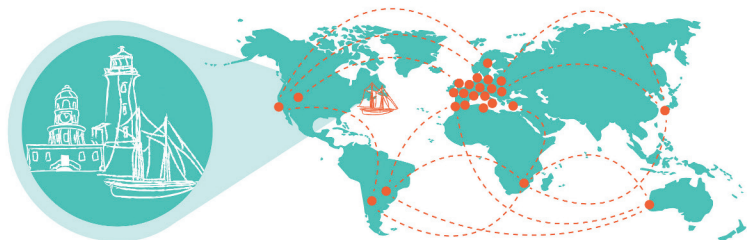
SAVE THE DATE

The 27th International Annual Congress of the World Muscle Society will be held for the first time in Canada in Halifax on the Maritime coast of Nova Scotia.

Located on one of the world's largest natural harbours, Halifax is Atlantic Canada's largest city with a quintessential maritime feel. A vibrant seacoast city wrapped in history and nature; Halifax is conveniently linked to major destinations around the world through the award-winning Halifax Stanfield International Airport. It is geographically closer to Boston and New York than any other Canadian city, and over one hour closer by plane to Europe than any other major North American city.

The Halifax Convention Centre is situated in the heart of downtown Halifax, just steps from the ocean. The newly opened state-of-the-art facility has 120,000 square feet of flexible event space, features a bright and iconic atrium arrival area, and natural light throughout most of the facility. Delegates will experience warm East Coast hospitality and find the best local dining, and fantastic arts and culture, all within an easy stroll from the centre's doorstep.

We look forward to welcoming you to Halifax in 2022!



wms2022.com

[#wms2022](https://twitter.com/wms2022)