

UNIVERSITE DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE « Sciences de la Vie et de la Santé »

Unité mixte de recherche INSERM U1113

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

Discipline : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie

Rôle de la cadhérine atypique MUCDHL dans le système digestif et ses pathologies

Thèse présentée et soutenue par

Ahlam MOUFOK-SADOUN

Le 28 septembre 2017

Directeur de thèse :

Mme Isabelle GROSS

CR-HDR, INSERM U1113, STRASBOURG

Rapporteurs externes :

Mme Agnès RIBEIRO-PILLET

CR-HDR, UMR_S 1138, PARIS

Mr David VOLLE

DR-HDR, INSERM U1103, CLERMONT-FERRAND

Examineur interne :

Mr Maxime LEHMANN

PR-HDR, CNRS UMR_S 7213, STRASBOURG

UNIVERSITE DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE « Sciences de la Vie et de la Santé »

Unité mixte de recherche INSERM U1113

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

Discipline : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie

Rôle de la cadhérine atypique MUCDHL dans le système digestif et ses pathologies

Thèse présentée et soutenue par

Ahlam MOUFOK-SADOUN

Le 28 septembre 2017

Directeur de thèse :

Mme Isabelle GROSS

CR-HDR, INSERM U1113, STRASBOURG

Rapporteurs externes :

Mme Agnès RIBEIRO-PILLET

CR-HDR, UMR_S 1138, PARIS

Mr David VOLLE

DR-HDR, INSERM U1103, CLERMONT-FERRAND

Examineur interne :

Mr Maxime LEHMANN

PR-HDR, CNRS UMR_S 7213, STRASBOURG

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier madame Agnès RIBEIRO-PILLET, monsieur David VOLLE et monsieur Maxime LEHMANN, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse et d'avoir consacré du temps à la lecture de mon manuscrit.

A toute l'équipe JNF avec qui j'ai partagé ces 3 ans de thèse, et pris beaucoup de plaisir à travailler avec eux dans une superbe ambiance.

Merci à Isabelle GROSS ma directrice de thèse. Tu as décidé de me faire confiance sans vraiment me connaître, et de me présenter au concours de l'ED. Dans une très bonne ambiance, nous avons partagé le même bureau pendant ces 3 années, et travaillé ensemble pour faire avancer ce joli projet. En travaillant à tes côtés, j'ai beaucoup appris à développer mon esprit scientifique. Merci pour ton encadrement, tes conseils, ta confiance et ta gentillesse. Je te remercie pour tout ce qu'on a partagé et d'être toujours présente pour me conseiller justement sur des problèmes d'ordre scientifique et personnel.

Merci à Jean Noel FREUND le directeur du laboratoire et le chef de l'équipe, pour ton enthousiasme pour le projet Mucdhl. Malgré toutes tes responsabilités et ton emploi de temps chargé, tu as toujours été disponible pour nous apporter de bons conseils pour faire avancer le projet. Je tiens également à te remercier d'être toujours soucieux pour que chacun d'entre nous puisse travailler dans les meilleures conditions.

Mes remerciements vont également aux poulettes : Annick, Claire, Elisabeth, IsaD, IsaGi, Léo et véro pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre disponibilité. C'était vraiment un plaisir de travailler avec vous, dans une ambiance détendue et chaleureuse. Une pensée toute particulière pour Elisabeth, Merci pour tes efforts et ton aide précieuse durant ces 3 années. Tu as beaucoup contribué à faire avancer ce projet, tu n'as jamais hésité à travailler pendant les jours fériés et même pendant tes congés, je te remercie beaucoup pour ton engagement.

A tous les doctorants : Asmaa, Bénédicte, Camille, Emilie, Jean-Baptiste Marine, et Susanna, merci de faire régner cette bonne ambiance au labo, travailler à vos côtés était pour moi un énorme plaisir. Je vous souhaite à tous une bonne continuation.

Asmaa ma compagne de route avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments dans le labo et en dehors du labo. Je te remercie beaucoup pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

Marine ma colocataire du labo, avec qui j'ai partagé en plus d'un évier et d'une paillasse, beaucoup de rires et de papotages. C'était un grand plaisir de partager « la boutique » avec toi, j'ai toujours pu compter sur ton aide et tes conseils, je t'en remercie beaucoup.

A Emilie, tu m'as beaucoup aidée dans la gestion des souris, je t'en remercie beaucoup. Je sais que maintenant les souris sont entre de bonnes mains.

A Susanna, on a passé de superbes moments à essayer de cultiver les organoïdes, ça a duré des mois, ce n'était pas toujours facile mais on a réussi ensemble, merci pour tes conseils et pour ton aide.

A tous les membres de l'équipe de Christian GAIDDON. Merci pour tous vos conseils au cours de nos réunions de laboratoire. Merci aux doctorants : Alexandre, Anaïs, Gilles pour les bons moments passés dans le laboratoire, mais aussi autour de délicieux repas à la cantine.

Un remerciement spécial à Georg MELLITZER, pour ton implication dans le projet Mucdhl. Je ne compte plus le nombre de souris que nous avons disséquées ensemble parfois dans des temps records. J'ai beaucoup appris avec toi, toujours dans une bonne ambiance, je t'en remercie.

Une pensée à tous mes proches à Oran et ailleurs, c'est toujours un vrai bol d'air de vous retrouver.

A mon frère et mes sœurs, Abdelatif, Nassima et Lamia. Malgré la distance, vous avez toujours été là pour moi, vous avez tout partagé avec moi, je ne me suis jamais sentie loin de vous. Je vous remercie pour votre soutien et d'avoir toujours cru en moi.

A Mehdi, mon mari chéri. À Oran ou en France, tu as toujours été là pour moi. Je ne te remercierai jamais assez, d'illuminer ma vie. Tu as toujours cru en moi, même quand moi-même je n'y croyais plus. Merci d'être présent à chaque instant, de tout partager avec moi et de prendre soin de moi.

A mes parents, qui ont toujours eu confiance en moi et qui m'ont toujours encouragée. Merci pour votre soutien, votre écoute et votre présence, malgré les 2300 Km qui nous séparent. Merci pour tous vos sacrifices, si j'en suis là aujourd'hui c'est seulement grâce à vous.

Merci à tous

Résumé

MUCDHL est une cadhérine atypique encore peu étudiée. Les données obtenues à ce jour suggèrent que ce gène joue un rôle suppresseur de tumeurs dans l'intestin, notamment par son interaction et son effet inhibiteur sur la β -caténine, et que son expression est fréquemment diminuée dans les cancers colorectaux (CCR). Parallèlement à cette fonction anti-oncogénique, d'autres travaux ont suggéré que MUCDHL est impliquée dans la structuration de la bordure en brosse (BB) intestinale, en contribuant à la formation d'un complexe d'interaction inter-microvillositaire. Notre objectif était de déterminer la fonction et le mode d'action de MUCDHL dans le système digestif. Par la caractérisation détaillée de l'interaction avec la β -caténine, nous avons montré que le mode d'action anti-oncogénique de MUCDHL est plus complexe qu'une simple séquestration membranaire de la β -caténine. De plus, nous avons confirmé le rôle suppresseur de tumeurs de MUCDHL sur une cohorte importante de CCR humains et montré pour la première fois que sa perte amplifie la tumorigénèse intestinale dans un modèle murin. Par ailleurs, l'étude phénotypique des souris *Mucdhl*^{-/-} a démontré son importance dans l'homéostasie du système digestif. En effet, l'absence de MUCDHL cause des altérations morphologiques de la BB intestinale, mais également de nombreuses perturbations métaboliques. Ces travaux apportent donc des informations inédites sur la fonction et le mode d'action de MUCDHL dans le système digestif.

Mots clés : cadhérine, MUCDHL, cancer colorectal, métabolisme, système digestif.

Abstract

MUCDHL is an atypical cadherin that has been poorly studied. The data obtained so far suggest that this gene has tumor suppressive activity in the intestine, namely by its interaction and inhibitory effect on β -catenin, and that its expression is frequently decreased in colorectal cancers (CCR). In parallel to this anti-oncogenic function, other studies have suggested that MUCDHL is involved in the assembly of the intestinal brush border (BB), by contributing to the formation of an inter-microvilli interaction complex. Our objective was to determine the function and mode of action of MUCDHL in the digestive system. Through a detailed characterization of the interaction with β -catenin, we showed that the anti-oncogenic mode of action of MUCDHL is more complex than a simple membrane sequestration of β -catenin. In addition, we confirmed the tumor suppressive function of MUCDHL on a very large cohort of human CCR and showed for the first time that its loss amplifies intestinal tumorigenesis in a murine model. Moreover, the study of the phenotype of *Mucdhl*^{-/-} mice allowed us to demonstrate the importance of MUCDHL in the homeostasis of the digestive system. Indeed, the absence of MUCDHL causes morphological alterations of the intestinal BB, but also numerous metabolic disturbances. Thus, this work provides new information on the function and mode of action of MUCDHL in the digestive system.

Keyword: cadherin, MUCDHL, colorectal cancer, metabolism, digestive system.

Sommaire

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| Chapitre 1: Le système digestif | 2 |
| I. Organisation et rôle des acteurs majeurs du système digestif | 2 |
| 1. Intestin | 2 |
| 1.1 Organisation globale..... | 2 |
| 1.1.1 L'intestin grêle..... | 2 |
| 1.1.2 Le gros intestin..... | 4 |
| 1.2 Particularités structurales et principales fonctions de l'intestin grêle..... | 4 |
| 1.3 Focus sur la muqueuse épithéliale de l'intestin grêle..... | 6 |
| 1.3.1 L'axe crypto-villositaire..... | 6 |
| 1.3.2 Les cellules différenciées de l'intestin grêle..... | 8 |
| 2. Le foie et la vésicule biliaire | 10 |
| 2.1 Structure du foie..... | 10 |
| 2.2 Elément fonctionnels du foie..... | 11 |
| 2.2.1 Les hépatocytes..... | 11 |
| 2.2.2 Les sinusoides hépatiques..... | 11 |
| 2.2.3 Les canalicules biliaires..... | 13 |
| 2.3 La vésicule biliaire..... | 13 |
| 2.4 Principales fonctions du foie et de la vésicule biliaire..... | 15 |
| 2.4.1 Rôle métabolique du foie..... | 15 |
| 2.4.2 Production et stockage de la bile par le foie et la vésicule biliaire..... | 15 |
| 3. Le pancréas | 17 |
| 3.1 Structure du pancréas..... | 17 |
| 3.2 Principales fonctions du pancréas..... | 19 |
| 3.2.1 La fonction du pancréas exocrine..... | 19 |
| 3.2.2 La fonction du pancréas endocrine..... | 19 |
| II. Le métabolisme digestif | 20 |
| 1. Le métabolisme des lipides | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 1.1 Le métabolisme des triglycérides alimentaires | 20 |
| 1.1.1 Absorption intestinale des triglycérides (TG) alimentaires | 20 |
| 1.1.2 Néo-synthèse des TG dans l'entérocyte et formation des chylomicrons | 21 |
| 1.1.3 Absorption hépatique des chylomicrons | 24 |
| 1.2 Lipogenèse de novo et autres sources d'acides gras | 24 |
| 1.2.1 Lipogenèse de novo hépatique | 24 |
| 1.2.2 Autres origines des acides gras hépatiques | 26 |
| 1.3 La β -oxydation des acides gras | 26 |
| 1.4 Le métabolisme du cholestérol..... | 26 |
| 1.4.1 Absorption intestinale et transport du cholestérol..... | 27 |
| 1.4.2 La synthèse du cholestérol | 28 |
| 1.4.3 Elimination du cholestérol | 28 |
| 1.5 SREBPs, facteurs de régulation majeurs du métabolisme lipidique | 28 |
| 2. Le métabolisme des glucides..... | 30 |
| 2.1 Absorption intestinale des glucides alimentaires | 30 |
| 2.2 Métabolisme hépatique des glucides | 32 |
| 2.2.1 Absorption et métabolisation hépatique du glucose alimentaire | 32 |
| 2.2.2 La synthèse du glucose par le foie | 34 |
| 2.2.3 L'efflux du glucose par les hépatocyte | 35 |
| 2.3 Régulation du métabolisme glucidique..... | 35 |
| 2.3.1 Régulation par les incrétines | 35 |
| 2.3.2 Régulation par l'insuline..... | 38 |
| 3. Le métabolisme des acides biliaires | 42 |
| 3.1 Synthèse et cycle entérohépatique des acides biliaires | 42 |
| 3.1.1 Synthèse hépatique des acides biliaires | 42 |
| 3.1.2 Cycle entérohepatique des acides biliaires..... | 44 |
| 3.2 Impact des AB sur le métabolisme lipidique et glucidique..... | 48 |
| 3.2.1 Régulation du métabolisme lipidique | 48 |
| 3.2.2 Régulation du métabolisme glucidique..... | 48 |
| <i>III. Pathologies du système digestif.....</i> | 50 |
| 1. Le diabète | 50 |
| 1.1 Diabète de type 1 ou insulino-dépendant (DT1)..... | 50 |
| 1.1.1 La prédisposition génétique | 50 |
| 1.1.2 Facteurs environnementaux | 50 |

| | |
|---|----|
| 1.2 Diabète type 2 ou non-insulinodépendant (DT2)..... | 52 |
| 1.2.1 Les facteurs de risque..... | 52 |
| 1.2.2 La physiopathologie du DT2..... | 53 |
| 2. L'obésité | 53 |
| 2.1 Les causes..... | 54 |
| 2.2 La modulation des acides biliaires : approche thérapeutique pour l'obésité et le DT2..... | 55 |
| 3. La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) | 55 |
| 3.1 La physiopathologie de la NASH..... | 56 |
| 4. La lithiase biliaire | 56 |
| 5. Le cancer colorectal | 58 |
| 5.1 Les données épidémiologiques..... | 58 |
| 5.2 Les caractéristiques cellulaires et moléculaires..... | 60 |
| 5.3 La voie Wnt dans les tumeurs du côlon..... | 60 |
| Chapitre 2: Les cadhérines | 62 |
| <i>I. La superfamille des cadhérines</i> | 62 |
| 1. Les différents types de cadhérines | 62 |
| 1.1 Les cadhérine classiques de types I et II..... | 62 |
| 1.2 Les cadhérine désmosomales..... | 64 |
| 1.3 Les protocadhérines (PCDH)..... | 65 |
| 1.4 Les cadhérines atypiques ou apparentées aux cadhérines (CDHR)..... | 65 |
| 2. Cadhérines et cancer | 66 |
| 3. Cadhérines et métabolisme | 67 |
| <i>II. La cadhérine atypique MUCDHL</i> | 68 |
| 1. Structure de Mucdhl | 68 |
| 2. Expression physiopathologique et régulation de Mucdhl | 70 |
| 3. Fonction et mode d'action de MUCDHL | 71 |
| 3.1 Mucdhl et adhésion..... | 71 |

| | |
|--|-------------------|
| 3.2 Mucdhl et suppression de tumeurs..... | 72 |
| OBJECTIFS..... | 74 |
| RESULTATS | 77 |
| Projet I : établir et caractériser l'activité anti-tumorale MUCDHL..... | 78 |
| <i>I. Résumé des résultats obtenus</i> | <i>79</i> |
| 1. MUCDHL M inhibe l'activité transcriptionnelle de la β -caténine par plusieurs mécanismes..... | 79 |
| 2. La partie intracellulaire de MUCDHL M interagit avec la β -caténine et inhibe son activité transcriptionnelle | 80 |
| 3. Le domaine extracellulaire de MUCDHL M inhibe l'activité transcriptionnelle de la β -caténine via l'inhibition de l'EGFR..... | 80 |
| 4. Les domaines extracellulaire et cytoplasmique de MUCDHL M ont un effet anti-tumoral | 81 |
| 5. La perte d'expression de MUCDHL favorise la tumorigenèse intestinale..... | 82 |
| <i>II. Publication</i> | <i>83</i> |
| Projet II: déterminer le rôle de MUCDHL dans l'homéostasie du système digestif..... | 121 |
| <i>I. Résumé des résultats obtenus</i> | <i>122</i> |
| 1. <i>Mucdhl</i> est principalement exprimé dans l'intestin | 122 |
| 2. L'absence de MUCDHL perturbe l'épithélium et la bordure en brosse intestinale | 122 |
| 3. Les souris <i>Mucdhl</i> ^{-/-} développent un surpoids avec l'âge | 122 |
| 4. L'absence de MUCDHL perturbe le métabolisme lipidique..... | 123 |
| 5. L'absence de MUCDHL diminue la tolérance au glucose et la sécrétion d'insuline | 124 |
| 6. La machinerie de synthèse et de transport des lipides n'est pas altérée par l'absence de MUCDHL..... | 124 |
| 7. L'absence de MUCDHL altère la distribution des acides biliaires et la morphologie de la vésicule biliaire | 125 |
| 8. L'absence de MUCDHL perturbe la signalisation de FXR dans l'intestin..... | 125 |
| <i>II. Publication</i> | <i>126</i> |

| | |
|--|-----|
| DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALES | 169 |
| <i>I. Discussion générale</i> | 170 |
| <i>II. Conclusion générale</i> | 173 |
| BIBLIOGRAPHIE | 174 |
| PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS | 203 |
| <i>Publication 1 : The tumor suppressor CDX2 opposes pro-metastatic biomechanical modifications of colon cancer cells through organization of the actin cytoskeleton</i> | 203 |
| <i>Publication 2 : The Atypical Cadherin MUCDHL antagonizes colon cancer and inhibits β-Catenin signaling through multiple mechanisms</i> | 203 |
| <i>Publication 3 : Brush border Cadherin MUCDHL controls the digestive metabolism.....</i> | 203 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

INTRODUCTION

Chapitre 1 : Le système digestif

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Structure de l'intestin grêle | 3 |
| Figure 2 : Structure de la surface d'absorption intestinale..... | 5 |
| Figure 3 : Représentation schématique de l'axe crypto-villositaire..... | 7 |
| Figure 4 : Représentation schématique de la structure du foie..... | 12 |
| Figure 5 : Représentation schématique de la vésicule biliaire..... | 14 |
| Figure 6 : Représentation des acides biliaires retrouvés chez l'homme et chez la souris..... | 16 |
| Figure 7 : Représentation schématique de la structure du pancréas | 18 |
| Figure 8 : Représentation de la synthèse des triglycérides dans l'entérocyte..... | 22 |
| Figure 9 : Formation et sécrétion des chylomicrons par l'entérocyte | 23 |
| Figure 10 : Lipogenèse de novo hépatique | 25 |
| Figure 11 : Représentation schématique des transporteurs de monosaccharides exprimés par l'entérocyte | 29 |
| Figure 12 : Absorption et métabolisation du glucose dans le foie | 31 |
| Figure 13 : Représentation schématique de la fonction du foie dans le métabolisme du glucose | 33 |
| Figure 14 : Représentation schématique de la stimulation des cellules β pancréatiques par le glucose et la sécrétion d'insuline..... | 39 |
| Figure 15 : Régulation du métabolisme glucidique et lipidique par l'insuline dans le foie | 41 |
| Figure 16 : Représentation schématique des voies de synthèse des acides biliaires chez l'homme | 41 |
| Figure 17 : Représentation schématique du cycle entérohépatique des acides biliaires | 43 |
| Figure 18 : Régulation des métabolismes lipidique et glucidique par les acides biliaires..... | 47 |
| Figure 19 : Mécanisme de l'auto-immunité lors d'un DT1 | 51 |
| Figure 20 : Représentation schématique de la voie Wnt canonique | 59 |

Chapitre 2 : Les cadhérines

| | |
|--|----|
| Figure 21 : Représentation schématique des différents membres de la superfamille des cadhérines | 63 |
| Figure 22 : Structure des cadhérines classiques et interaction de leur domaine cytoplasmique | 63 |
| Figure 23 : Représentation schématique des 2 isoformes de Mucdhl | 69 |
| Figure 24 : Expression de Mucdhl au niveau de l'iléon de souris | 69 |

LISTE DES ABREVIATIONS

-A-

AB: Acides Biliaires

ABCA1: ATP-Binding Cassette sub-family A member 1

ABCG5: ATP Binding Cassette 5

ABCG8: ATP Binding Cassette 8

ACAT: Acetyl-CoA Acetyltransferase

ACC: Acetyl-Coa Carboxylase

ACLY: ATP-citrate lyase

ADP: Adénosine Di-Phosphate

AG: Acides Gras

AGCL: Acide Gras à Chaine Longue

AGL: Acides Gras Libres

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ApoA-1: Apolipoprotéine A-1

ASBT: Apical Sodium-Dependent Transporter

ATP: Adénosine Tri-Phosphate

-B-

BACS: Bile Acid CoA Synthase

BAT: Bile acid Amino acid Transferase

BB: Bordure en Brosse

BRAF: B-Raf proto-oncogene

BSEP: Bile Salt Export Pump

-C-

CA: Cholic acid

CCK: CholeCystoKinine

CCR: Cancer Colorectal

CD: Cluster of Differentiation

CDCA: acide chenodeoxycholique

CDH: Cadherin

CDHR: Cadherin Related

CDX2: Caudal-type homeobox 2

CE: Cholesteryl Ester

CEE: Cellules EntéroEndocrines

ChIP: Chromatin Immunoprecipitation

ChREBP: Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein

CIMP: CpG Island Methylator Phenotype

CIN: Chromosomal Instability

CKI: Cyclin-dependent Kinase Inhibitor

CMpre: préchylomicrons

CPT-1: Carnitine Palmitoyl Transferase 1

CTL: Lymphocytes T cytotoxiques

CYP27A1: Cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1

CYP3A11: Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 11

CYP7A1: Cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1

CYP7B1: Cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1

CYP8B1: Cytochrome P450 family 8 subfamily B member 1

-D-

DGAT: Diacylglycerol-Acyltransferase

DPPIV: DiPeptidyl Peptidase IV

DSC: Desmocollines

DSG: Desmogléines

DT1: Diabète Type 1

DT2: Diabète Type 2

-E-

EC: Extracellular Cadherin

E-cadhérine: Epithéliale cadhérine

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EH: Entérohépatique

EMT: Transition Épithélio-Mésenchymateuse

-F-

FABP_{pm}: Fatty Acid-Binding Protein plasma membrane

FAS: Fatty Acid Synthase

FATP4: Fatty Acid-Transport Protein 4

FGF: Fibroblast Growth Factor

FGFR4: Fibroblast Growth Factor Receptor 4

FXR: Farnesoid X-activated receptor

-G-

GCK: Glucokinase

GCKR: Glucokinase Regulatory Protein

GIP: Glucose-dependent insulintropic polypeptide

GIPR: Glucose-dependent insulintropic polypeptide Receptor

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

Glu-6-P : glucose-6-phosphate

GLUT: Glucose transporter

GPR: G-protein-coupled receptor

GSK-3: Glycogen Synthase Kinase-3

-H-

HAT: Histone Acetyl Transferases

HDAC: Histone Deacetylase

HDL: high Density Lipoprotein

HLA: Human Leukocyte Antigen

HMG-CoA: Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coa

HNF4: Hepatocyte Nuclear Factor 4

-I-

IBABP: Ileal Bile Acid-Binding Protein

IDE: Insulin Degradation Enzyme

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

I-FABP/L-FABP: Intestinal/Liver-Cytoplasmic Fatty Acid-Binding Protein

IL: Interleukine

IMC: Indice De Masse Corporelle

INSIG: Insulin Induced Gene

IP3: Inositol 1,4,5 Trisphosphate

IRS: Insulin Receptor Substrate

-L-

LDL: Low-Density Lipoprotein

LDL-R: LDL Receptor

LEF: Lymphoid Enhancer Factor

L-GCK: Liver-glucokinase

LGR5: Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5

LPL: Lipoprotéine Lipase

LRH1: Liver Receptor Homolog 1

LRP: LDL Receptor-Related Protein

Lymphocytes T reg: Lymphocytes T régulateurs

-M-

MAG: Monacylglycerol

MGAT: Monoacylglycerol Acyltransferase

mtGPAT: mitochondrial Glycerol-3-Phosphate-Acyl-Transferase

MTP: Microsomal Triglyceride Transfer Protein

MUC1: Mucine 1

-N-

NASH: La stéato-hépatite non alcoolique

N-cadhérine: Neuronale-cadhérine

NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1

NTCP: Sodium-Taurocholate Cotransporting Polypeptide

-O-

OATPs: Organic Anion-Transporting Polypeptides

OB-cadhérine: Ostéoblaste-cadhérine

OST: Organique solute transporter

-P-

P2C: Protein 2 C

PC1: Proprotein Convertase subtilisin/kexin type 1

P-cadhérine: Placental-cadhérine

PCDH: Protocadhérine

PCR: Polymerase Chain Reaction

PDK1: Pyruvate-Dehydrogenase-Kinase1

pH: potentiel Hydrogène

PI3K: Phosphatidylinositol-3 Kinase

PIP2: Phosphatidyl inositol (4,5)-bisphosphate

PK: Pyruvate Kinase

PKA: Protéine Kinase A

PKCζ: Protein Kinase C ζ

PPAR: Peroxisome Proliferator- Activated Receptor

PRMT5: Protein Arginine N-Methyltransferase-5

PYGL: Glycogène Phosphorylase

Pyr: Pyruvate

PYY: Peptide YY

-R-

R-cadhérine: Rétinal-cadhérine

RE: Réticulum Endoplasmique

RT: Reverse Transcription

-S-

SCAP: Cleavage-Activating Protein

Ser: Serine

SGLT1: Sodium/Glucose Cotransporter Member 1

SHP: Small Heterodimer Partner

SLC2A2: Solute Carrier Family 2 Member 2

SMAD: Mothers Against Decapentaplegic homolog

SR-B1: Scavenger Receptor class B member 1

SRE: Sterol Regulatory Element

SREBPs: Sterol Regulatory Element Binding Proteins

-T-

TCA: Tricarboxylic Acid Cycle

TCF: T-Cell Factor

TG: Triglycerides

Thr: Thréonine

TxNIP: Thioredoxin-Interacting Protein

UDP-glucose: Uridine diphosphate-glucose

-V-

VDCC: Canaux Calciques Voltage-Dépendants

VE-cadhérine: Vascular Endothelial-cadhérine

VLDL: Very Low-Density Lipoproteins

-W-

Wnt: Wingless-type MMPTV integration site

WT: Wild type

-Z-

ZO-1: ZONULA OCCLUDENS-1

INTRODUCTION

Chapitre 1: Le système digestif

Le système digestif est formé du tractus gastro-intestinal, de la vésicule biliaire, du foie et du pancréas. Il est particulièrement sollicité après les repas (postprandial), puisqu'il permet la digestion et l'absorption des aliments, mais également la régulation du métabolisme de l'organisme, ce qui nécessite une étroite collaboration entre les différents organes qui le constituent.

I. Organisation et rôle des acteurs majeurs du système digestif

1. L'intestin

1.1 Organisation globale :

L'intestin est la partie du tube digestif qui s'étend de l'estomac jusqu'à l'anus. Il est le site majeur de la digestion et de l'absorption des aliments. L'intestin est également impliqué dans la régulation du métabolisme. Il est formé de 2 parties distinctes :

1.1.1 L'intestin grêle :

Celui-ci assure la digestion et l'absorption des aliments. Située entre l'estomac et le côlon, c'est la partie la plus longue du tube digestif (4-8 m) et elle est constituée de 3 segments successifs :

- **Le duodénum** : il débute au niveau du sphincter pylorique et correspond au segment le plus court de l'intestin grêle. Il porte sur sa paroi l'ampoule de Vater (ampoule hépatopancréatique), qui réunit les canaux biliaires et pancréatiques et permet le passage de la bile et des enzymes pancréatiques dans l'intestin au moment de la digestion alimentaire.
- **Le jéjunum** : situé entre le duodénum et l'iléon, il représente le principal site d'absorption des nutriments provenant des aliments digérés.
- **L'iléon** : avec 1,8 mètres chez l'homme, c'est le segment le plus long de l'intestin grêle. Il est plus épais et plus vascularisé que le jéjunum. Il absorbe des molécules spécifiques (sels biliaires, vitamine B12) et se déverse dans le côlon ([OpenStax College. 2016](#)).

INTRODUCTION

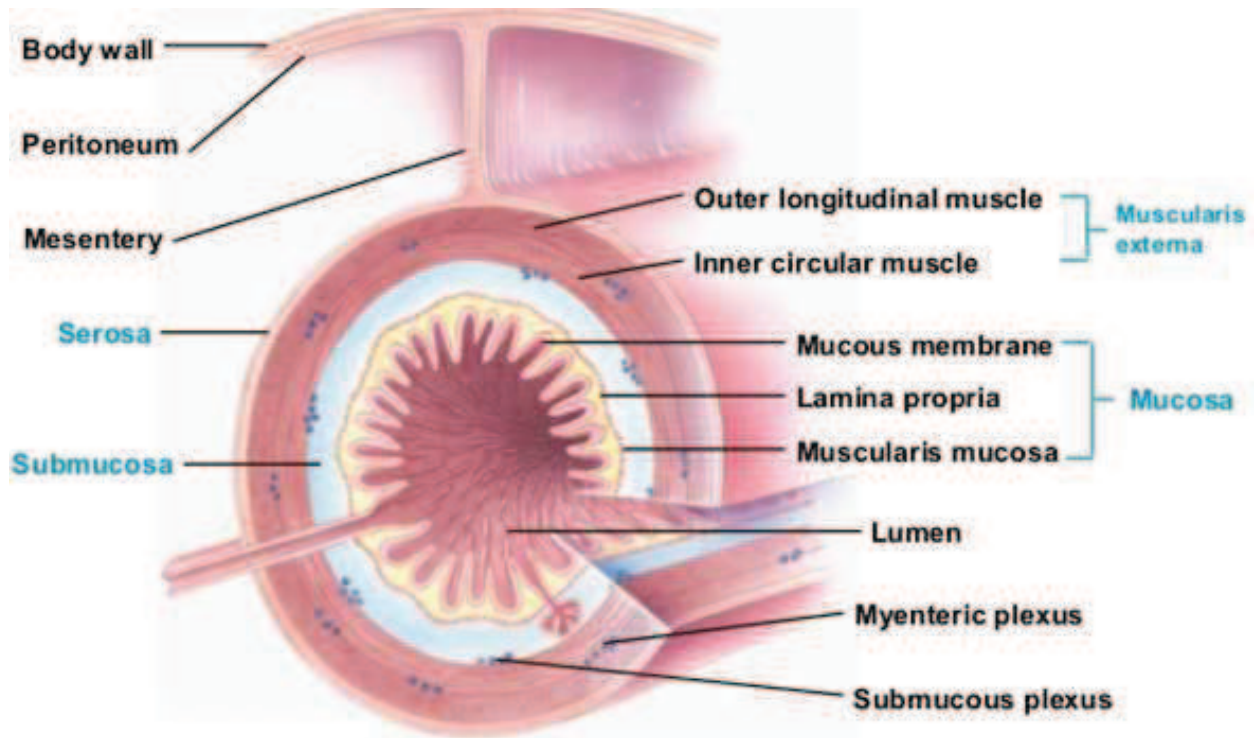


Figure 1 : Structure de l'intestin grêle, adapté de (www.slideshare.net)

La lumière intestinale est bordée par une paroi comportant, de la lumière vers l'extérieur du tube: **la muqueuse**, formée d'un épithélium simple reposant sur un tissu conjonctif lâche (lamina propria ou chorion); **la sous-muqueuse**, comportant des vaisseaux (sanguins et lymphatiques) et des fibres nerveuses; **la musculieuse**, constituée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe de muscles lisses; **la séreuse**, formée du feuillet viscéral du péritoine.

1.1.2 Le gros intestin :

Les aliments non absorbés au niveau de l'intestin grêle passent dans le gros intestin, qui finalise l'absorption des aliments et de l'eau et assure la formation et l'élimination des fèces. La partie terminale du tube digestif est subdivisée en 3 segments :

- **Le caecum** : il se présente sous forme de sac relié à la valve iléocœcale qui reçoit le contenu de l'iléon.
- **Le côlon** : relié directement au caecum, il se subdivise en 3 parties (côlon ascendant, côlon traversant et côlon descendant).
- **Le rectum** : relié à l'anus, il permet grâce à ses 3 valves rectales de séparer les fèces des gaz.

Les différents segments intestinaux forment un tube creux comportant plusieurs tuniques. De la lumière vers l'extérieur du tube (**Figure 1**), il s'agit de :

- **La muqueuse**, formée d'un épithélium simple reposant sur un tissu conjonctif lâche (lamina propria ou chorion);
- **La sous-muqueuse**, comportant des vaisseaux (sanguins et lymphatiques) et des fibres nerveuses;
- **La musculuse**, constituée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe de muscles lisses;
- **La séreuse**, formée du feuillet viscéral du péritoine.

1.2 Particularités structurales et principales fonctions de l'intestin grêle :

Les couches muqueuse et sous-muqueuse de l'intestin grêle ont une structure particulière en raison de leur rôle dans l'absorption des aliments. En effet, celles-ci possèdent des **valvules conniventes** (appelées également **valvules de Kerckring**), **des villosités** et **des microvillosités** qui augmentent jusqu'à 600 fois la surface d'absorption de l'intestin grêle (**Figure 2**).

- **Les valvules de Kerckring (Figure 2 A)** : Ce sont des plis formés par la muqueuse et la sous-muqueuse. Elles sont présentes au niveau du duodénum proximal et jusqu'à la moitié de l'iléon. Elles permettent de ralentir la trajectoire du bol alimentaire, qui devient spirale, augmentant ainsi le temps d'absorption des aliments.

INTRODUCTION

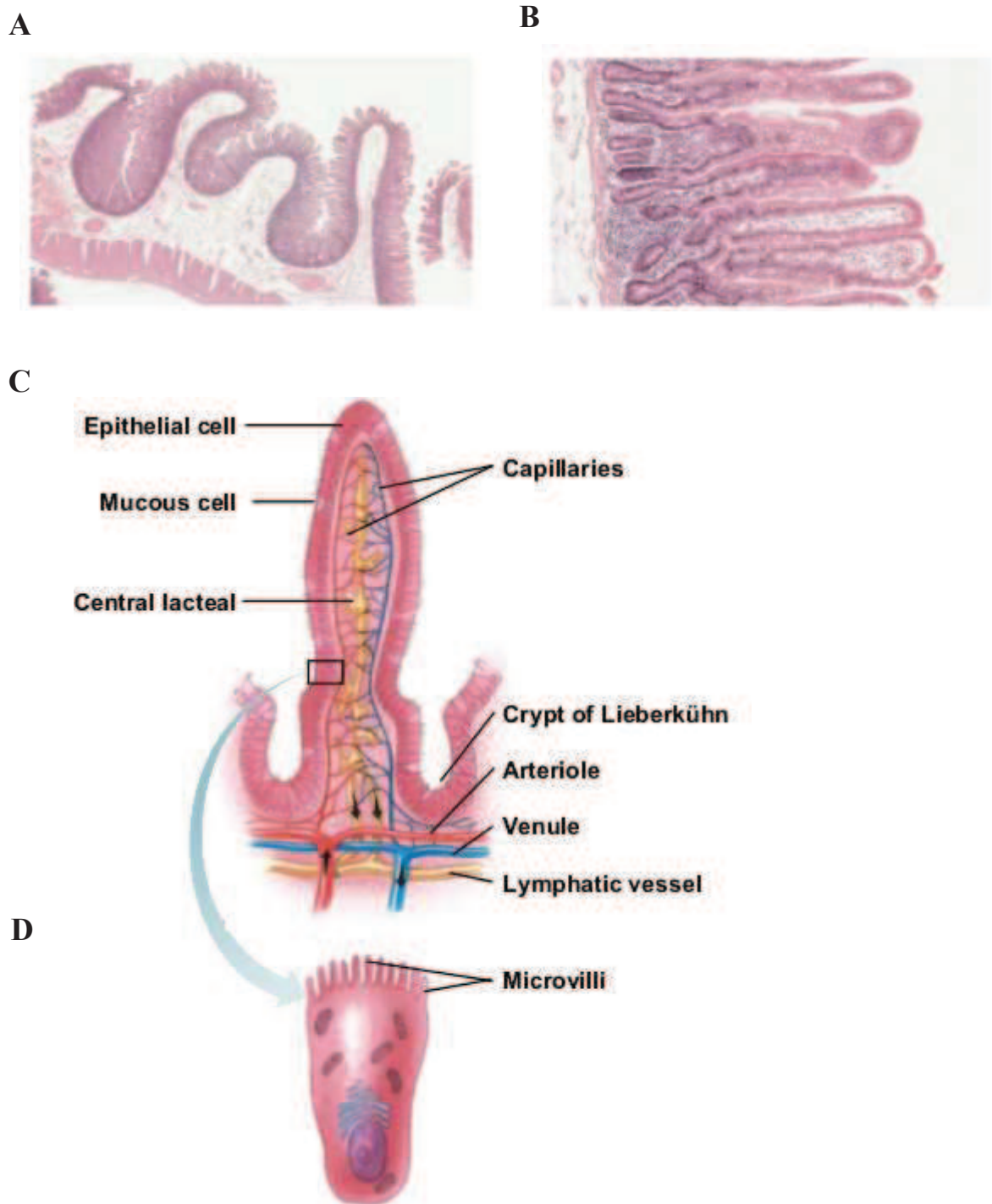


Figure 2 : Structure de la surface d'absorption intestinale, adapté de (www.slideshare.net et OpenStax College. 2016)

La surface absorbative de l'intestin grêle est élargie par la présence des valvules de Kerckring (**A**), des villosités (**B, C**) et des microvillosités (**D**).

- **Les villosités (Figure 2 B-C):** Il s'agit de replis vascularisés d'environ 0,5-1 mm de long dans la lumière intestinale, portés par les valvules conniventes. Chez l'homme, il y a environ 20 à 40 villosités par mm² d'intestin grêle, ce qui augmente énormément la surface d'absorption de l'épithélium intestinal.
- **Les microvillosités (Figure 2 D) :** Comme leur nom l'indique, les microvillosités sont des structures beaucoup plus petites que les villosités et mesurent environ 1µm de longueur. Elles sont présentes à la surface apicale de la membrane des cellules épithéliales, sous forme de protrusions à base d'actine qui s'étendent de la surface de la cellule vers la lumière intestinale, formant la **bordure en brosse** intestinale. Chez l'homme, il y a environ 200 millions de microvillosités par mm² d'intestin grêle, augmentant ainsi considérablement la surface d'absorption de l'épithélium intestinal ([OpenStax College. 2016](#)).

1.3 Focus sur la muqueuse épithéliale de l'intestin grêle :

1.3.1 L'axe crypto-villositaire :

Les villosités intestinales émanent d'invaginations étroitement espacées, nommées **les cryptes (Figure 2C)**. Ces dernières abritent des cellules souches qui assurent le renouvellement continu de l'épithélium intestinal. Ces cellules souches sont capables de s'auto-renouveler et de générer des cellules progénitrices, qui prolifèrent intensément (Transit Amplifying cells) avant de se différencier en migrant le long de l'axe crypto-villositaire (**Figure 3**). La plupart des cellules ainsi générées progressent jusqu'au sommet des villosités où elles meurent par anoïkis avant d'être exfoliées dans la lumière intestinale ([Marshman, Booth et al. 2002](#)). À l'inverse, les cellules de Paneth (*voir Les cellules différenciées de l'intestin grêle*) migrent vers le fond de la crypte et sont éliminées par phagocytose ([Ireland, Houghton et al. 2005](#)). Chez la souris, environ 200 cellules progénitrices par crypte sont générées chaque jour. Bien que la crypte soit monoclonale, les villosités sont polyclonales puisqu'elles reçoivent des cellules différenciées provenant de différentes cryptes ([Reya and Clevers 2005](#)).

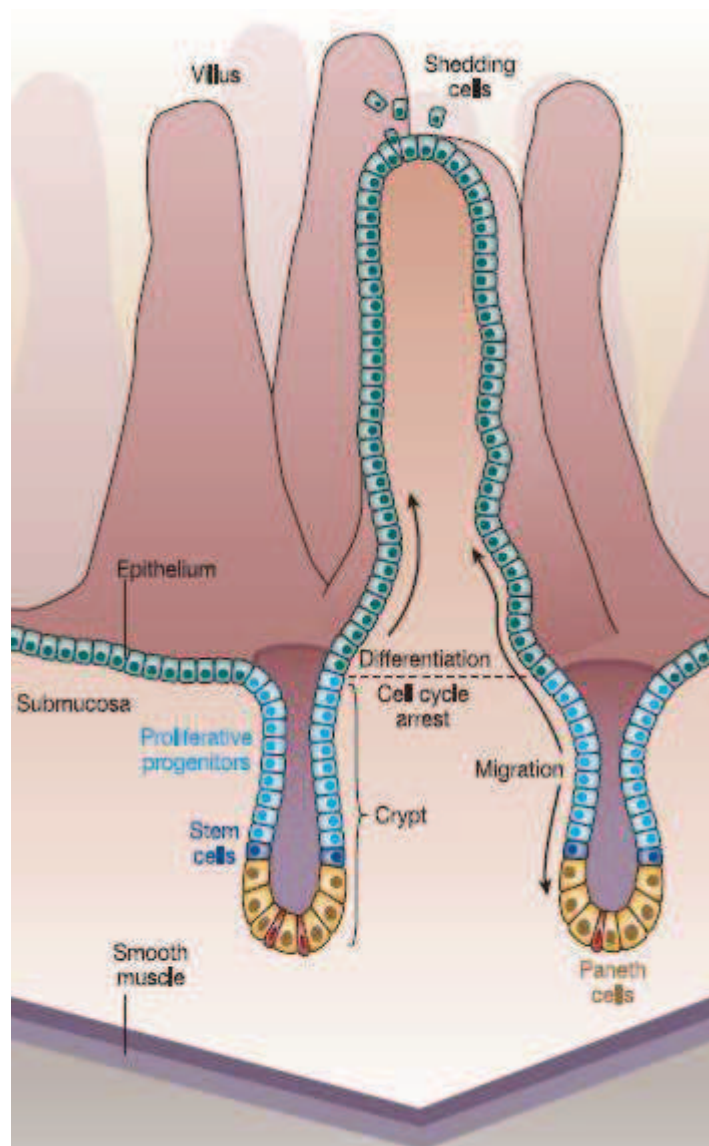


Figure 3 : Représentation schématique de l'axe crypto-villositaire, d'après (Reya and Clevers 2005)

Les cellules souches sont localisées au fond de la crypte intestinale. Elles entretiennent un compartiment prolifératif constitué par leurs descendants immédiats : les progéniteurs. Ces cellules donnent naissance aux quatre types de cellules différenciées, les cellules à mucus, les cellules neuroendocrines, les entérocytes et les cellules de Paneth qui migrent le long de l'axe crypto-villositaire.

1.3.2 Les cellules différenciées de l'intestin grêle:

a. Les cellules de Paneth :

Contrairement aux autres cellules intestinales différenciées dont la durée de vie est courte (4-6 jours), les cellules de Paneth ont une durée de vie beaucoup plus longue (environ 30 jours). Elles sont localisées à la base des cryptes de l'intestin grêle et ont une structure caractéristique de cellules sécrétrices, incluant un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique très développés, ainsi que la présence de vésicules éosinophiles riches en lysozymes et en défensines. En effet, les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens, des molécules pro-inflammatoires et des protéines de transduction du signal. Elles jouent ainsi un rôle clé dans la réponse immunitaire innée en protégeant l'intestin contre les pathogènes entériques. De plus, les cellules de Paneth sont impliquées dans le maintien et la prolifération des cellules souches au niveau des cryptes (Clevers and Bevins 2013, Shanahan, Carroll et al. 2014).

b. Les entérocytes :

Ils représentent 80-90% des cellules épithéliales de l'intestin grêle et sont les cellules absorbantes de l'intestin. Ils ont une structure très polarisée, avec d'une part un pôle basal comprenant un noyau ovale et un appareil de Golgi, et d'autre part un pôle apical regroupant les mitochondries et de nombreuses microvillosités. En effet, l'apex des entérocytes est recouvert d'une couche organisée de protrusions membranaires formant une structure nommée la **bordure en brosse** intestinale. Ces microstructures sont le site primaire de l'absorption intestinale et elles sont impliquées dans plusieurs fonctions physiologiques de l'intestin. En effet, différents canaux et transporteurs, responsables du transfert des nutriments (glucose, triglycérides, cholestérol...) de la lumière intestinale vers le cytosol de l'entérocyte, sont exprimés au niveau de la bordure en brosse intestinale. Les enzymes digestives (disaccharidases, protéases, lipases), indispensables à la digestion terminale des aliments, sont également détectées au niveau de la bordure en brosse intestinale : ces hydrolases sont insérées dans les microvillosités de façon à ce que leur domaine catalytique soit dirigé vers la lumière intestinale. Par ailleurs, l'étude protéomique de la bordure en brosse intestinale a permis de mettre en évidence la présence de protéines impliquées dans la signalisation (Insulin receptor tyrosine kinase substrate, EGF receptor pathway substrate) et l'adhésion cellulaire (ZO-1 à 3, E-cadhérine, Mucdhl). Ces données mettent en évidence le rôle important de cette bordure en brosse dans la physiologie intestinale (McConnell, Benesh et al. 2011).

Hormis leur fonction d'absorption, les entérocytes jouent également un rôle dans la protection de l'intégrité intestinale et de l'organisme en formant une barrière très étanche, via la présence de différents types de jonctions intercellulaires et d'une fine couche de polysaccharides et de glycoprotéines apicale (**glycocalyx**). Celle-ci isole l'épithélium intestinal du milieu extérieur (lumen) avec lequel il est directement en contact et le protège également de l'action des enzymes digestives ([Massey-Harroche 2000](#)).

c. Les cellules caliciformes :

Les cellules caliciformes (ou cellules à mucus) sont présentes dans tout le tractus intestinal, mais leur proportion augmente de façon proximo-distale. Elles synthétisent et secrètent des glycoprotéines à haut poids moléculaire, les mucines, qui forment le **mucus intestinal**. Il s'agit d'un agrégat très hydraté qui sert de barrière de défense innée contre les substances irritantes (endogènes et exogènes) ou les pathogènes microbiens, et contribue également au transport des nutriments. Les mucines secrétées par les cellules caliciformes sont le composant principal du mucus intestinal : elles permettent sa polymérisation et lui confèrent sa viscoélasticité. Outre les mucines, le mucus comprend de l'eau, des immunoglobulines et des peptides anti-microbiens qui facilitent l'élimination des organismes pathogènes ([Kim and Khan 2013](#)).

d. Les cellules enteroendocrines :

Avec plus de 30 différentes hormones produites par le tractus gastro intestinal, l'intestin est décrit comme le plus grand organe endocrinien de l'organisme. Cette sécrétion hormonale est assurée par des cellules différenciées appelées les cellules enteroendocrines (CEE). Ce sont des cellules polarisées, situées au niveau de la muqueuse intestinale. Elles ne constituent qu'une petite minorité (<1%) de la population globale des cellules épithéliales de l'intestin. La présence des CEE est importante dans l'intestin grêle, mais moindre au niveau du gros intestin à l'exception du rectum. Leur morphologie varie selon le type cellulaire, mais elles ont en commun un domaine cytoplasmique riche en vésicules sécrétrices. Les CEE sont pluri-hormonales et l'analyse de leur transcriptome a révélé des différences considérables entre les différents types de CEE ([Gunawardene, Corfe et al. 2011](#)). Parmi ces cellules, on retrouve les cellules L et les cellules K intestinales.

- **Les cellules L** : elles sont surtout détectées au niveau de l'iléon. Elles représentent la 2^{ème} lignée la plus abondante de CEE intestinales et ont une durée de vie comparable aux entérocytes (4-6 jours) (Pedersen, Ugleholdt et al. 2013). Comme les cellules alpha pancréatiques, les CEE-L expriment le proglucagon, mais celui-ci est ensuite mûri par clivage grâce à l'enzyme proconvertase-1 (PC1) en une incrétine appelée Glucagon-Like Peptide-1 ou GLP-1 dans l'intestin (voir *L'intestin secrète les incrétones*). En plus du **GLP-1** à activité hypoglycémisante, les cellules L intestinales secrètent le peptide YY impliqué dans de nombreux processus, dont la satiété et l'inhibition des sécrétions acides par l'estomac (Ballantyne 2006).
- **Les cellules K** : elles sont essentiellement localisées dans la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum), avec une densité d'environ 13 pour 1000 cellules dans le duodénum humain. Ce sont des cellules très polarisées contenant des granules de sécrétion concentrés à leur pôle basal. Elles produisent une incrétine appelée Peptide Insulinotrope dépendant du Glucose ou **GIP** (voir *L'intestin secrète les incrétones*), mais également le peptide Xenin dont le rôle est d'amplifier l'effet insulinotrope du GIP (Wice, Wang et al. 2010). Des études ont démontré que les cellules K produisent également d'autres hormones ayant une activité hypoglycémique. En effet, les souris déficientes en cellules K ne produisent presque plus d'insuline en réponse à un bolus oral de glucose (Alhage, Ford et al. 2008), tandis que les souris dépourvues du récepteur du GIP ont seulement une sécrétion réduite (Miyawaki, Yamada et al. 1999, Preitner, Ibberson et al. 2004, Hansotia, Maida et al. 2007).

2. Le foie et la vésicule biliaire

2.1 Structure du foie :

Le foie est le plus gros des organes humains (>1,5 kg dont 900 g de sang). Il se trouve en dessous du diaphragme dans le quadrant supérieur droit de la cavité abdominale. Il est entouré par une capsule conjonctive (capsule de Glisson) qui s'invagine dans le parenchyme hépatique pour délimiter 4 lobes : droit, gauche, caudé et carré.

Le foie est également l'organe le plus vascularisé du corps humain. Il reçoit le sang par deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte. L'artère hépatique délivre du sang

oxygéné provenant du cœur au foie. La veine porte hépatique quant à elle délivre du sang partiellement désoxygéné, contenant les nutriments, les médicaments et les toxines absorbés par l'intestin grêle au foie (**Figure 4 A-B**). En effet, tout le sang provenant du canal alimentaire passe à travers le foie. Après traitement des nutriments et des toxines transmis par le sang, le foie libère les éléments nécessaires à d'autres tissus dans le sang, qui s'écoule dans la veine centrale et ensuite dans la veine hépatique jusqu'à la veine cave inférieure ([OpenStax College.2016](#)).

2.2 Éléments fonctionnels du foie :

2.2.1 Les hépatocytes :

Les hépatocytes représentent environ 80% de la masse du foie chez les mammifères. Ils sont regroupés en travées unicellulaires (travées de Remak) disposées de façon radiaire (**Figure 4C**). Les travées sont séparées les unes des autres par les capillaires sinusoides impliqués dans l'absorption des contenus sanguins. Les hépatocytes sont des cellules épithéliales polyédriques parfois binucléés ou tétraploïdes. La moitié de leur contenu est composée d'organites cytoplasmiques : appareil de Golgi, réticulum endoplasmique lisse et granulaire, mitochondries et grains de glycogène reflétant leur rôle dans la synthèse et le stockage du glucose.

Les hépatocytes jouent également un rôle très important dans la régénération du foie. En effet, en situation normale, la fréquence de prolifération des hépatocytes est très faible (<5%), suggérant un faible taux de mort cellulaire par apoptose ([Grisham 1962](#), [Bucher 1963](#)). Toutefois, en cas de perte de volume du foie, les hépatocytes prolifèrent pour restaurer la masse physiologique de l'organe.

2.2.2 Les sinusoides hépatiques :

Ce sont des capillaires formés de cellules endothéliales poreuses, créant un gradient d'oxygène intralobulaire. Les hépatocytes (face vasculaire) sont étroitement regroupés autour de cet endothélium fenestré, permettant les échanges hépatocytes-circulation sanguine. Les sinusoides contiennent également des cellules réticulo-endothéliales (cellules de Kupffer) qui sont des phagocytes assurant la protection des hépatocytes contre d'éventuels pathogènes amenés par le sang. Entre les hépatocytes et les cellules endothéliales, au sein de l'espace de

INTRODUCTION

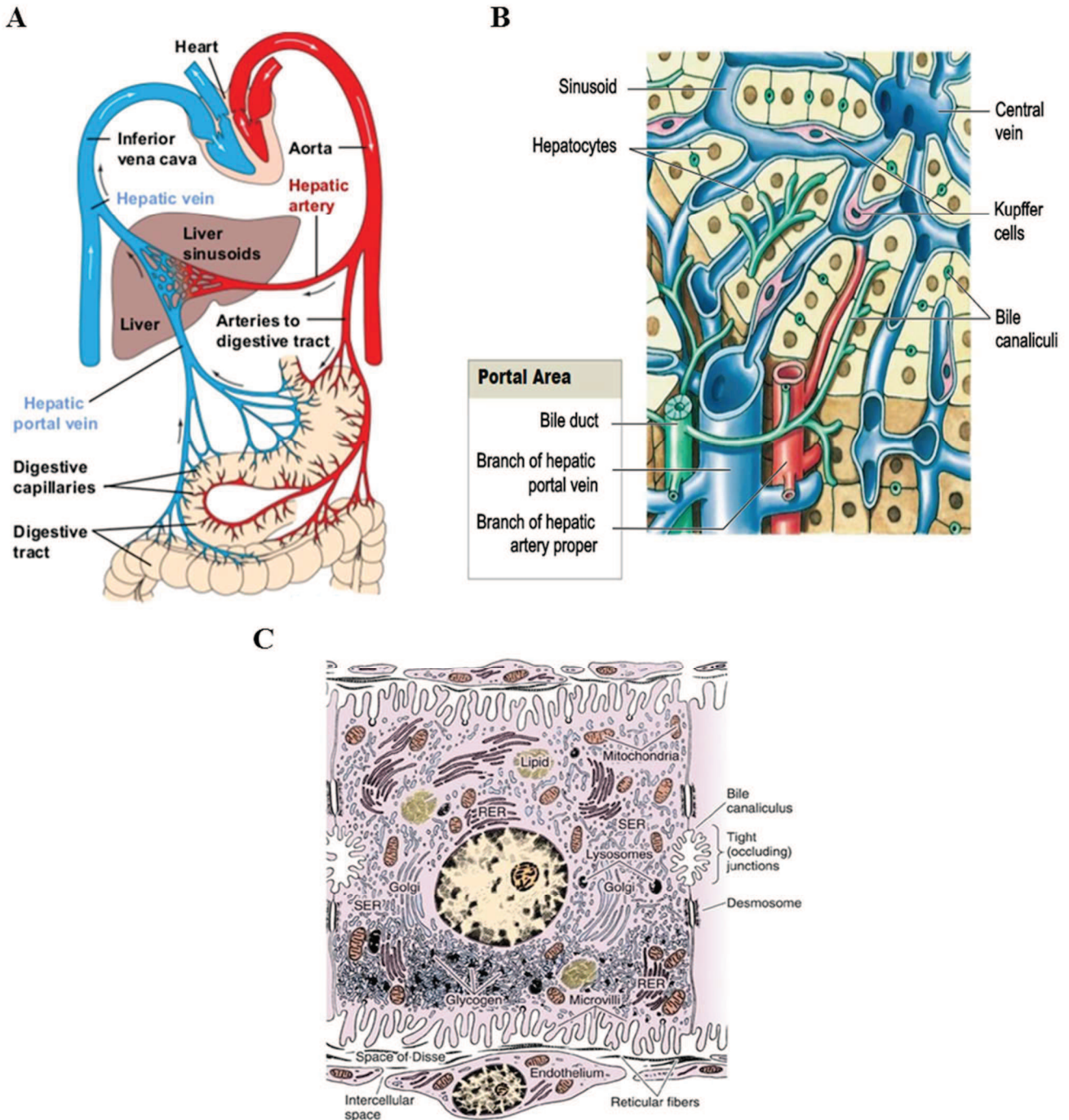


Figure 4 : Représentation schématique de la structure du foie, adapté de (www.slideplayer.com)

(A) Le foie est un organe très vascularisé qui reçoit le sang par l'artère hépatique et la veine porte. (B) Le lobule hépatique est l'unité fonctionnelle du foie composé de vaisseaux sanguins (veine centrale reliée à la veine porte, artère hépatique), de canalicules biliaires se déversant dans le canal biliaire, de cellules de Kupffer et d'hépatocytes. (C) Ces derniers contiennent des organites, du glycogène et des lipides. Ils ont des microvillosités au pôle vasculaire visibles au niveau de l'espace de Disse qui les sépare des capillaires sinusoides.

Disse, se trouvent les cellules de Ito (ou cellules stellaires) qui représentent un site majeur de stockage hépatique de rétinoïdes et de substances lipophiles. Elles sont également responsables de la synthèse des molécules de matrice extracellulaire de l'espace de Disse ([OpenStax College, 2016](#) et ([Blomhoff and Wake 1991](#))).

2.2.3 Les canalicules biliaires :

Les canicules biliaires apparaissent comme des rainures formées par les membranes cellulaires des hépatocytes adjacents. La lumière du canalicule biliaire est formée de la partie apicale des membranes plasmiques des hépatocytes et les jonctions étanches entre les hépatocytes adjacents. Ces jonctions étanches isolent la lumière des canalicules biliaires du système sanguin hépatique. La bile produite par les hépatocytes circule d'abord dans les canalicules biliaires, puis dans les voies biliaires qui s'unissent pour former les grands conduits hépatiques droit et gauche, lesquels fusionnent en canal hépatique commun à la sortie du foie ([Williams and Iatropoulos 2002](#)).

2.3 La vésicule biliaire :

La vésicule biliaire est un petit organe creux situé derrière le foie (**Figure 5**) qui, contrairement aux autres organes / glandes de l'appareil digestif, n'est pas absolument indispensable chez les mammifères. Histologiquement, la vésicule biliaire est formée d'une muqueuse constituée d'une seule couche de cellules épithéliales, une lamina propria, un tissu musculaire et une couche séreuse.

La vésicule biliaire est le lieu de stockage de la bile. Sa muqueuse produit un mucus qui la protège contre l'agressivité des sels biliaires contenus dans la bile. Elle est reliée au canal hépatique commun par son conduit cystique qui contient des valves spirales (valves de Heister). Ces 2 conduits s'unissent pour former le canal biliaire commun (ou canal cholédoque) portant quelques fibres musculaires désorganisées. Celui-ci s'ouvre dans le duodénum par l'ampoule de Vater. Des récepteurs cholinergiques, sensibles à la sécrétion de CCK duodénale induite par l'arrivée du bol alimentaire, régulent la contraction de la vésicule biliaire et le déversement de la bile dans le duodénum ([Reshetnyak 2013](#)).

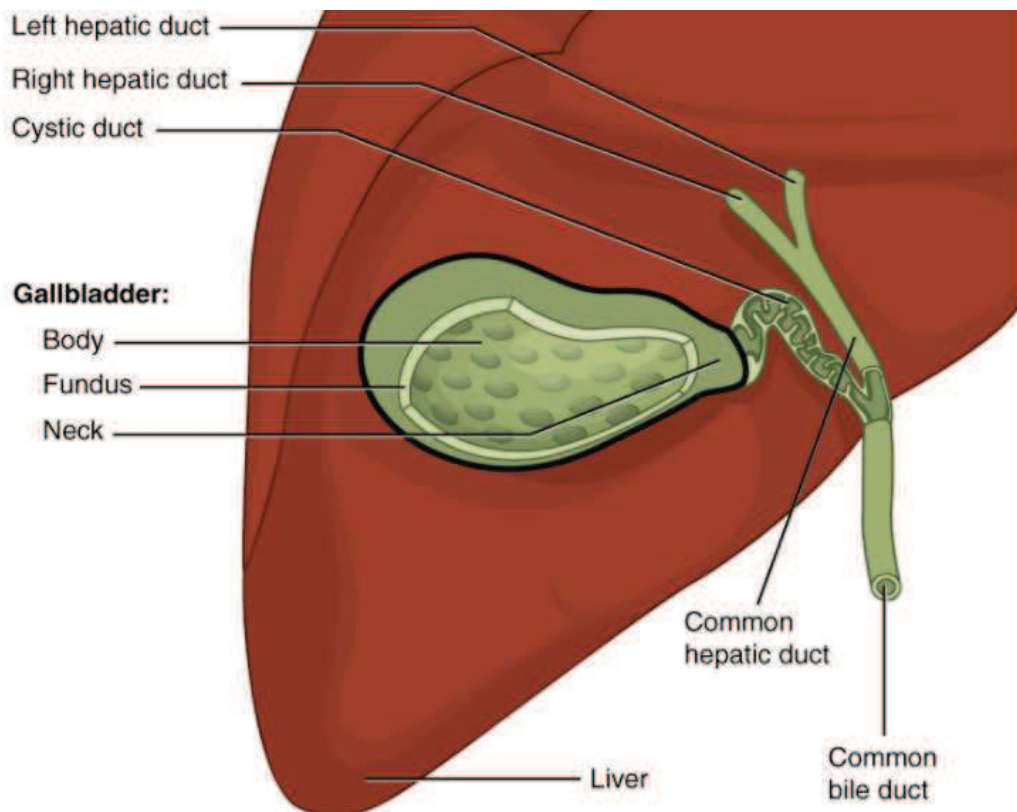


Figure 5 : Représentation schématique de la vésicule biliaire, adapté de ([OpenStax College, 2016](#))

La vésicule biliaire est un organe de stockage et de concentration de la bile. Elle est située sur la partie postérieure du lobe droit du foie. Sa structure est divisée en 3 zones : le fundus, le corps et le col. Sa muqueuse joue un rôle important dans la concentration de la bile, en absorbant l'eau et les ions. Après sa stimulation par la CCK, la vésicule biliaire se contracte et déverse son contenu dans le duodénum via le canal biliaire commun appelé également le canal cholédoque.

2.4 Principales fonctions du foie et de la vésicule biliaire :

Le foie est l'un des organes les plus importants de l'organisme, puisqu'il est non seulement impliqué dans la digestion alimentaire, mais est également considéré comme le centre métabolique de l'organisme.

2.4.1 Rôle métabolique du foie :

C'est au niveau du foie que les nutriments et les xénobiotiques provenant de l'intestin sont métabolisés. Cette biotransformation a lieu principalement dans le réticulum endoplasmique grâce aux enzymes oxydatives et aux enzymes de conjugaison. De plus, le foie est un organe clé pour le métabolisme des lipides et des glucides. Il assure leur absorption, synthèse, élimination, ainsi que leur transformation en énergie, et cela en s'adaptant aux besoins métaboliques de l'organisme. Les hépatocytes sont essentiels à ces processus et produisent non seulement leur propre énergie, mais également celle nécessaire à d'autres tissus (*voir Métabolisme digestif*).

2.4.2 Production et stockage de la bile par le foie et la vésicule biliaire :

Le foie est également crucial pour la digestion alimentaire au niveau de l'intestin. En effet, le foie participe à la digestion chimique des aliments grâce à la bile qu'il produit. Cette dernière est synthétisée par les hépatocytes, déversée dans les canalicules biliaires, stockée et concentrée (absorption eau et électrolytes) dans la vésicule biliaire, puis déversée dans le duodénum à l'arrivée du bol alimentaire. La bile est indispensable à l'absorption des lipides au niveau de l'intestin. En effet, ces molécules hydrophobes sont insolubles dans l'eau et leur digestion dans le milieu intestinal aqueux nécessite leur émulsification par les micelles biliaires.

La bile est un fluide iso-osmotique électrolytique. Elle est formée d'eau (85%) et d'un mélange de lipides, d'acides biliaires, de pigments, de vitamines, de protéines et de sels minéraux. Les lipides formant la bile sont des phospholipides, majoritairement des lécithines, du cholestérol et des acides gras. Les électrolytes de la bile sont similaires à ceux du plasma : la majorité des cations sont le sodium, le potassium et le calcium et la majorité des anions sont le chlore et le bicarbonate. La bile est aussi constituée d'acides biliaires, principalement les acides biliaires primaires (acide cholique et acide chenodeoxycholique avec un rapport 1/1), mais aussi des acides biliaires secondaires (de façon décroissante: acide deoxycholique,

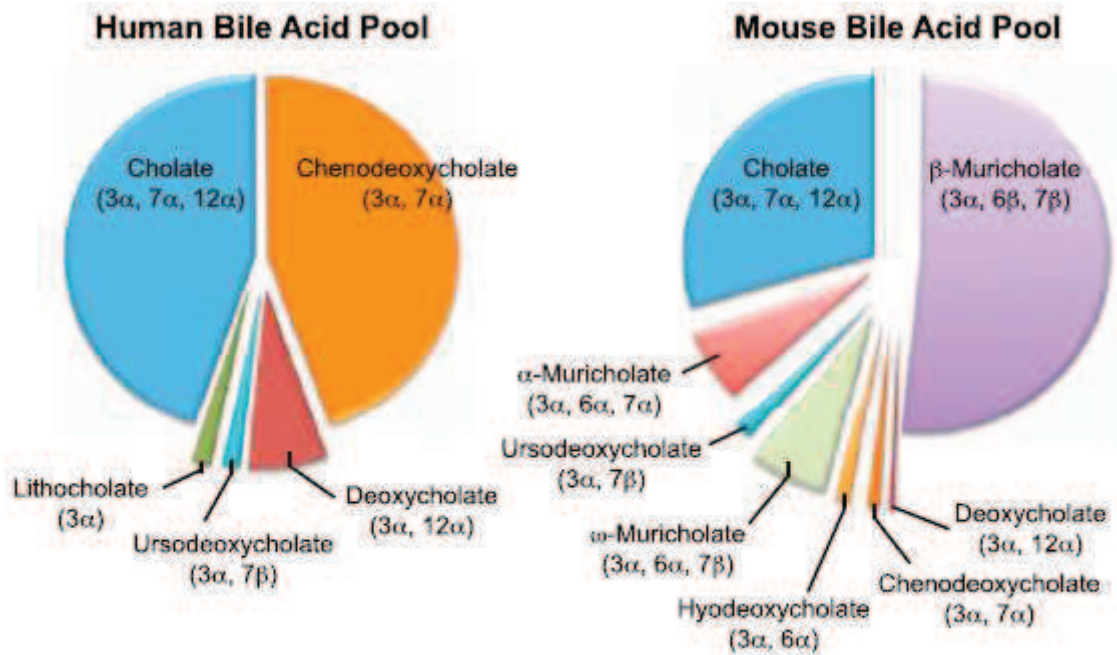


Figure 6 : Représentation des acides biliaires retrouvés chez l’homme et chez la souris, d’après (de Aguiar Vallim, Tarling et al. 2013)

Chez l’homme (diagramme à gauche), les différents acides biliaires primaires (cholate et chenodeoxycholate) sont présents en quantités équivalentes et sont très majoritaires comparés aux acides biliaires secondaires (lithocholate, ursodeoxycholate et deoxycholate). Chez la souris (diagramme à droite), d’autres acides biliaires primaires (muricholate α , β et cholate) sont prédominants avec un taux plus important de muricholate. L’acide biliaire primaire chenodeoxycholate est également présent chez la souris, mais est minoritaire tout comme les acides biliaires secondaires (ω -muricholate, ursodeoxycholate, hyodeoxycholate et deoxycholate).

lithocholique, ursodeoxycholique) (**Figure 6**). Les acides biliaires constituant la bile sont généralement sous forme conjuguée. En effet, après leur synthèse dans le foie (*voir Synthèse hépatique des acides biliaires*), les acides biliaires primaires sont transformés en sels biliaires par leur conjugaison à la glycine ou à la taurine. Cette étape physiologique permet de les rendre moins toxiques et plus solubles ([de Aguiar Vallim, Tarling et al. 2013](#), [Reshetnyak 2013](#)).

Les sels biliaires ainsi formés sont des molécules amphiphiles qui s'associent aux lécithines pour former des **micelles**, constituées d'une surface extérieure polaire hydrophile et d'un intérieur apolaire lipophile. Ces molécules sont nécessaires à la solubilisation des lipides alimentaires, mais également du cholestérol contenu dans la bile contribuant ainsi à son élimination par la voie biliaire (*voir Elimination du cholestérol*).

3. Le pancréas

3.1 Structure du pancréas :

Le pancréas est une glande volumineuse qui se trouve derrière l'estomac (**Figure 7**). Il s'agit d'une glande mixte, ayant des fonctions exocrines (sécrétion d'enzymes digestives) et endocrines (libération d'hormones dans le sang).

La partie exocrine du pancréas forme des **acini** localisés dans la partie terminale du canal pancréatique. Ces cellules acineuses secrètent le suc pancréatique riche en enzymes dans 2 conduits pancréatiques : le conduit pancréatique principal (**canal de Wirsung**) fusionne avec le canal biliaire (qui achemine la bile du foie vers l'intestin) avant de pénétrer dans le duodénum par l'ampoule de Vater, tandis que le conduit pancréatique accessoire (**canal de Santorini**) d'un diamètre plus faible atteint le duodénum directement et le pénètre au-dessus de l'ampoule hépato-pancréatique.

Le pancréas endocrine est principalement constitué d'**îlots de Langerhans**. Ces derniers sont constitués de 4 types cellulaires : les cellules PP (environ 1%), les cellules delta (4%), les cellules alpha (20%) et les cellules bêta (75%). Ces cellules secrètent diverses hormones nécessaires à l'homéostasie métabolique de l'organisme.

INTRODUCTION

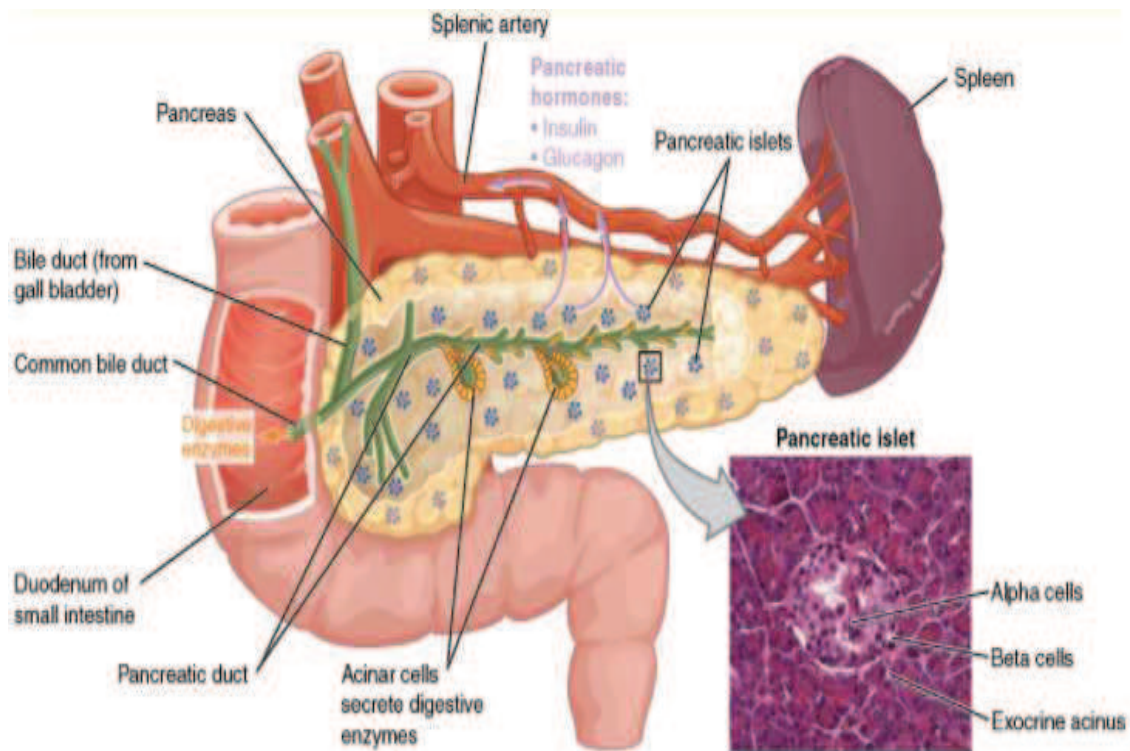


Figure 7 : Représentation schématique de la structure du pancréas, adapté de (OpenStax College, 2016)

Le pancréas exocrine est formé de cellules acineuses sécrétrices d'enzymes digestives qui sont transportées vers l'intestin par les canaux pancréatiques. Le pancréas endocrine assure la sécrétion d'insuline (produite par les cellules bêta) et de glucagon (produit par les cellules alpha) au sein des Îlot de Langerhans pancréatiques.

3.2 Principales fonctions du pancréas :

3.2.1 La fonction du pancréas exocrine:

La fonction exocrine du pancréas correspond à sa sécrétion du **suc pancréatique**. Celui-ci est formé d'eau, d'électrolytes et d'enzymes digestives. Son débit sécrétoire varie en fonction des repas et atteint un volume quotidien d'environ 1,5 litres. Le bicarbonate de sodium contenu dans le suc pancréatique est responsable de son pH alcalin (pH 7.1 à 8.2). Ce pH sert à tamponner le contenu gastrique acide déversé dans la lumière intestinale et à inactiver les pepsines de l'estomac. Il permet aussi de créer un environnement optimal pour l'activité des enzymes digestives sensibles au pH dans l'intestin grêle. La sécrétion enzymatique assurée par les cellules acineuses pancréatiques est destinée à la digestion du chyme. Le pancréas produit les enzymes qui digèrent les protides (carboxypeptidase and chymotrypsine) sous forme inactive afin de se protéger de leur action sur ses propres cellules. C'est l'enzyme entéropeptidase sécrétée par la bordure en brosse intestinale qui les active par clivage au niveau de l'intestin. Les enzymes pancréatiques responsables de la digestion chimique des sucres (amylases), des lipides (lipases) et des acides nucléiques (nucléases) sont quant à elles sécrétées sous forme active puisqu'elles ne sont pas nuisibles au tissu du pancréas. C'est la CCK duodénale qui stimule la sécrétion du suc pancréatique dans l'intestin ([OpenStax College, 2016](#)).

3.2.2 La fonction du pancréas endocrine:

En plus de ses sécrétions exocrines, le pancréas assure une fonction endocrine grâce aux différentes hormones sécrétées par les cellules des îlots de Langerhans :

- **Les cellules PP :** secrètent l'hormone pancréatique polypeptide qui joue un rôle positif et négatif dans la stimulation de l'appétit, en réduisant ou en stimulant la consommation alimentaire.
- **Les cellules delta :** secrètent la somatostatine, une hormone produite également par l'hypothalamus, l'estomac et l'intestin. En interagissant avec son récepteur, la somatostatine inhibe la sécrétion de nombreuses hormones, notamment le glucagon et l'insuline.
- **Les cellules alpha :** produisent le glucagon impliqué dans la régulation de la glycémie. Il s'agit d'une hormone hyperglycémiant, qui agit en stimulant la production hépatique de glucose. Sa sécrétion est induite par l'hypoglycémie.

- **Les cellules bêta:** secrètent l'insuline, la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, primordiale pour l'homéostasie du métabolisme glucidique. Celle-ci augmente l'utilisation périphérique du glucose, inhibe sa production hépatique et régule le stockage de l'énergie (*voir Le métabolisme digestif*).

II. *Le métabolisme digestif*

1. Le métabolisme des lipides

1.1 Le métabolisme des triglycérides alimentaires :

1.1.1 Absorption intestinale des triglycérides (TG) alimentaires :

Le métabolisme lipidique commence par l'absorption des graisses alimentaires au niveau de l'intestin. Les micelles de la bile (*voir Production de la bile par le foie*) permettent de solubiliser les TG alimentaires au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Ces derniers deviennent grâce aux acides biliaires accessibles aux lipases pancréatiques. Ils sont alors hydrolysés en acides gras (AG) et en monacylglycerol (MAG), qui sont ensuite absorbés par les entérocytes. Cette absorption se fait par diffusion passive suivant le gradient de concentration. Cependant, l'absorption des AG à chaînes longues (AGCL) est favorisée par des transporteurs membranaires exprimés au niveau de la bordure en brosse duodénale et jéjunale. Il s'agit des protéines CD36, FABP_{pm} (fatty acid-binding protein plasma membrane) et FATP4 (fatty acid-transport protein 4) (Nauli, Nassir et al. 2006, Dash, Xiao et al. 2015). Toutefois, la nécessité de ces transporteurs est très controversée. En effet, des études *in vivo* ont démontré que l'expression des transporteurs FATP4 et CD36 n'est pas indispensable à l'absorption intestinale des AGCL (Masuda, Hirano et al. 2009, Shim, Moulson et al. 2009). Cependant, d'autres travaux ont montré l'importance de ces transporteurs dans l'absorption des AGCL : des expériences sur une culture primaire d'entérocytes FATP4^{+/-} ont révélé une baisse de l'absorption des AGCL par rapport à des entérocytes sauvages (Gimeno, Hirsch et al. 2003). De plus, l'étude de souris déficientes en HNF4α au niveau de l'intestin a également confirmé l'importance de FATP4 dans l'absorption intestinale des AGCL. En effet, ces travaux ont démontré que la baisse des triglycérides plasmatiques après un bolus lipidique chez les souris dépourvues de HNF4α au niveau de l'intestin était en partie reliée à une baisse de FATP4 chez

ces souris dont l'expression serait régulée indirectement par HNF4 α (Frochot, Alqub et al. 2012).

Au sein de l'entérocyte, les AG, les MAG et les AGCL sont acheminés vers le réticulum endoplasmique (RE). Ce sont les protéines I-FABP/L-FABP (intestinal/Liver-cytoplasmic fatty acid-binding protein) qui assurent le transfert des AG vers le RE (Niot, Poirier et al. 2009).

1.1.2 Néo-synthèse des TG dans l'entérocyte et formation des chylomicrons :

Au niveau du RE, sous l'effet de l'enzyme monoacylglycerol acyltransferase (MGAT), les MAG se lient aux AG pour former le Diacylglycerol. Ce dernier est ensuite acétylé par l'enzyme diacylglycerol acyltransferase (DGAT) pour former le triacylglycerol ou triglycéride (**Figure 8**). Environ 75% de la synthèse des TG intestinaux est faite à partir des MAG et des AG alimentaires (Yang and Kuksis 1991, Pan and Hussain 2012). L'enzyme MGAT2 est indispensable pour la synthèse entérocytaire des TG. En effet, des souris à activité MGAT2 réduite ont un taux faible de triglycéridémie postprandiale et sont résistantes à un régime riche en graisse induisant l'obésité (Yen, Cheong et al. 2009).

Les TG néo-synthétisés contenus dans le RE sont associés au cholestérol estérifié (*voir Le métabolisme du cholestérol*) pour former des lipoprotéines nommées **chylomicrons** qui sont les seules lipoprotéines produites par l'intestin (**Figure 9**). L'enzyme MTP (microsomal triglyceride transfer protein) catalyse l'intégration de ces molécules à l'APOB-48, qui est la principale apolipoprotéine des chylomicrons, pour former les préchylomicrons. Ces derniers sont ensuite transférés vers l'appareil de Golgi des entérocytes pour leur maturation et leur sécrétion. Là, l'ApoB-48 est glycosylée et une autre apolipoprotéine (ApoA-1) est ajoutée au complexe. L'ensemble est ensuite transféré dans des vésicules de l'appareil de Golgi vers la membrane basolatérale des entérocytes, où les chylomicrons seront d'abord excrétés par exocytose dans le système lymphatique, pour ensuite atteindre la circulation sanguine. Au niveau de la circulation, les TG des chylomicrons subissent une hydrolyse par la lipoprotéine lipase (LPL) exprimée à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Les acides gras non estérifiés ainsi libérés sont captés et stockés dans les adipocytes. Cependant, certaines molécules de chylomicrons échappent à l'activité de la LPL (Dash, Xiao et al. 2015).

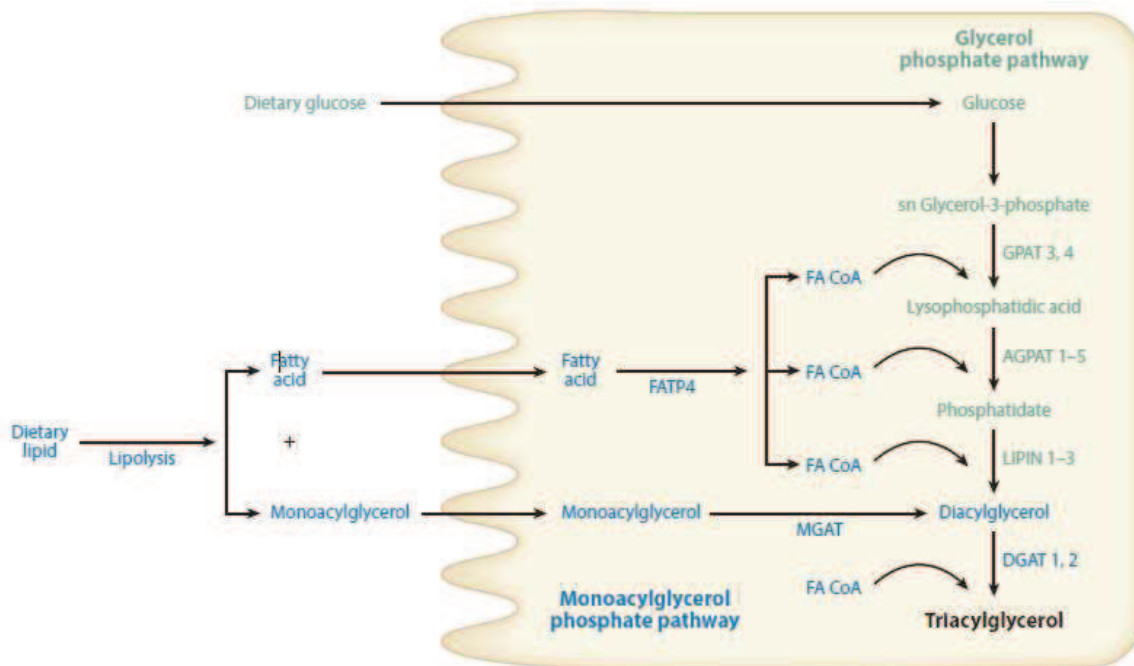


Figure 8 : Représentation de la synthèse des triglycérides dans l'entérocyte, d'après (Dash, Xiao et al. 2015)

Les triglycérides alimentaires sont hydrolysés en acide gras (AG) et en monoacylglycérol (MAG) qui sont absorbés par les entérocytes. La FATP4 convertit les AG en AG-CoA qui sont par la suite utilisés avec le MAG par l'enzyme MGAT (monoacylglycerol acyltransferase) pour former le diacylglycérol. Celui-ci est ensuite converti en triacylglycérol par l'enzyme DGAT (diacylglycerol acyltransferase). Cette voie est responsable de la synthèse de 75 à 80% des triglycérides dans l'entérocyte.

Le triacylglycérol peut également être synthétisé à partir de glucose et d'AG-CoA. Le sn glycerol-3-phosphate produit à partir du glucose est d'abord converti en acide lysophosphatidique, qui est ensuite transformé en phosphatidate, qui est lui-même converti en diacylglycérol. Ce dernier peut être utilisé pour la synthèse du triacylglycérol comme décrit précédemment.

INTRODUCTION

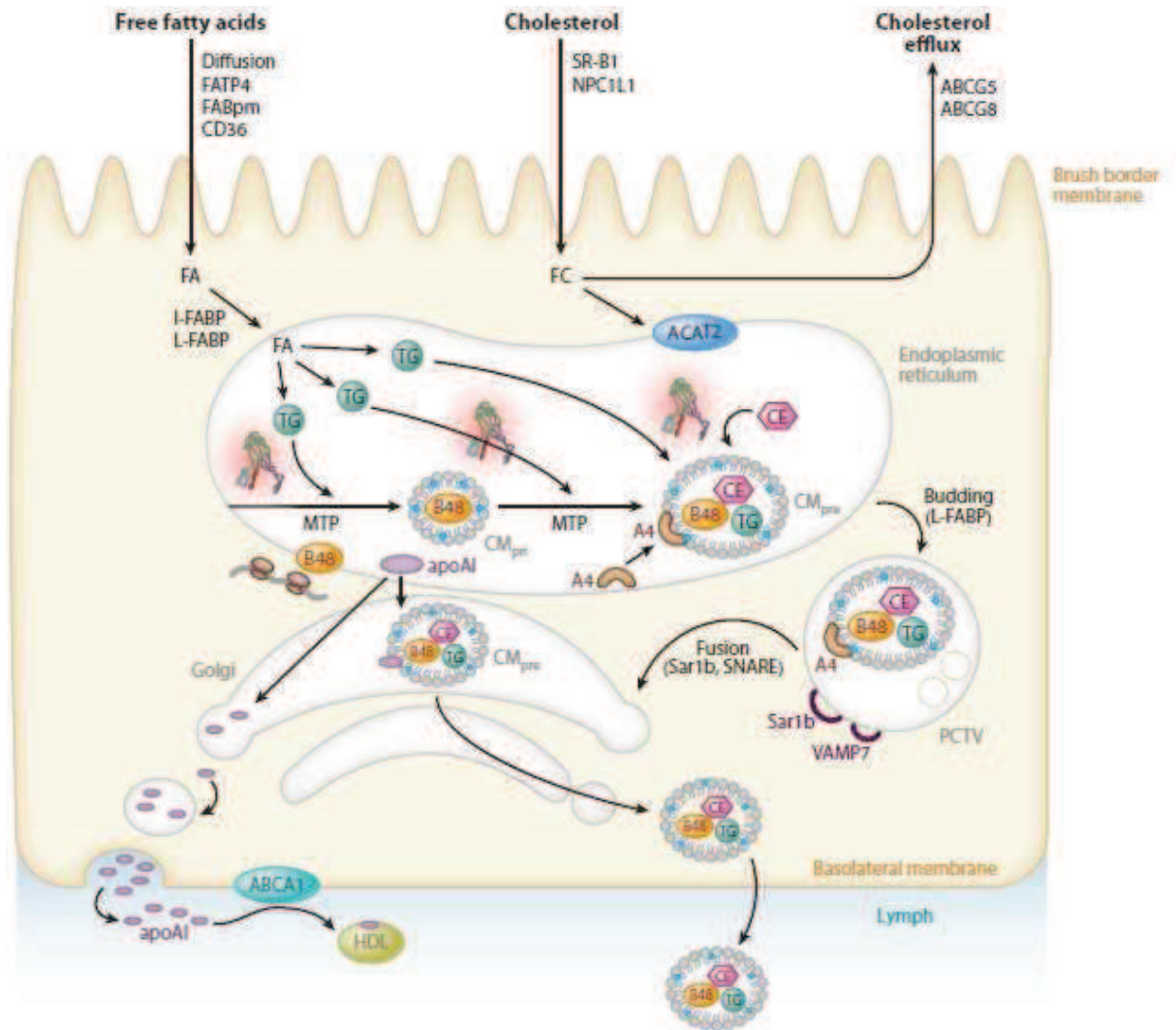


Figure 9 : Formation et sécrétion des chylomicrons par l'entérocyte, d'après (Dash, Xiao et al. 2015)

Les AG traversent la membrane des entérocytes majoritairement par diffusion passive ou grâce à des transporteurs d'AG (CD 36, FATP4 et FABPm). Ils atteignent ensuite le RE par les transporteurs I-FABP et L-FABP, où ils sont convertis en triglycérides (TG). Le cholestérol alimentaire traverse la membrane plasmique des entérocytes grâce à ses transporteurs NPC1L1 et SR-B1. Il est ensuite soit exporté vers la lumière intestinale par ABCG5/G8, soit converti en ester de cholestérol (CE) et transporté vers le réticulum endoplasmique par ACAT2. Au sein de ce dernier, l'ApoB-48 est couplée aux TG, au cholestérol et à l'ApoA-IV pour former des préchylomicrons (CMpre) grâce l'enzyme MTP. Le CMpre est ensuite exporté vers l'appareil de Golgi où il acquiert l'Apo-A1, pour être sécrété à la membrane basolatérale des entérocytes dans le système lymphatique sous forme de chylomicrons.

Le cholestérol peut être sécrété indépendamment de l'ApoB-48, seulement en se liant à l'ApoA-1 sous forme de HDL cholestérol, par le transporteur ABCA1.

1.1.3 Absorption hépatique des chylomicrons :

Les chylomicrons produits par l'intestin sont déversés dans le système lymphatique où leur apolipoprotéine ApoA-1 est remplacée par l'apolipoprotéine Apo-E. Cette étape est cruciale pour leur métabolisme. En effet, les chylomicrons qui échappent à la lipoprotéine lipase des cellules endothéliales dans la circulation sanguine sont captés par le foie. Ceci s'effectue grâce aux récepteurs hépatocytaires LDL-R (récepteur des LDL) et LRP (LDL receptor-related protein), qui reconnaissent l'Apo-E des chylomicrons et permettent leur endocytose. Les chylomicrons sont ensuite pris en charge par les lysosomes hépatiques qui les métabolisent en VLDL (very low-density lipoproteins) (Bechmann, Hannivoort et al. 2012).

1.2 Lipogenèse de novo et autres sources d'acides gras hépatiques :

1.2.1 Lipogenèse de novo hépatique :

La lipogenèse de novo (**Figure 10**) est la voie métabolique de synthèse des acides gras à partir de carbohydrates et d'acides aminés (glucose, alanine). Cette voie a principalement lieu dans les hépatocytes. Elle permet le maintien de l'homéostasie des triglycérides sanguins dont l'origine est principalement alimentaire. Chez l'homme, 2 enzymes catalysent principalement cette étape : l'acetyl-CoA carboxylase (ACC) et la fatty acid synthase (FAS). L'expression de ces enzymes est régulée par différents facteurs de transcription dont SREBP1 (*voir SREBPs, facteurs de régulation majeurs du métabolisme lipidique*) (Ameer, Scandiuzzi et al. 2014). Elles catalysent la transformation de l'acetyl-CoA, produit du catabolisme du glucose (*voir Absorption et métabolisation hépatique du glucose*), en AG dans l'hépatocyte.

Les acides gras synthétisés par les hépatocytes et leurs métabolites sont toxiques pour les cellules et favorisent la production de radicaux libres oxygénés. Afin de prévenir cette lipotoxicité, les acides gras produits sont stockés sous forme de triglycérides. 2 principales enzymes catalysent cette étape : la glycerol-3-phosphate-acyltransferase mitochondriale (mtGPAT) et la diacylglycerol-acyltransferase (DGAT). Les TG formés sont ensuite soit conjugués à l'apolipoprotéine ApoB-100 pour former des VLDL, soit stockés dans le foie sous forme de gouttelettes lipidiques (Karagianni and Talianidis 2015).

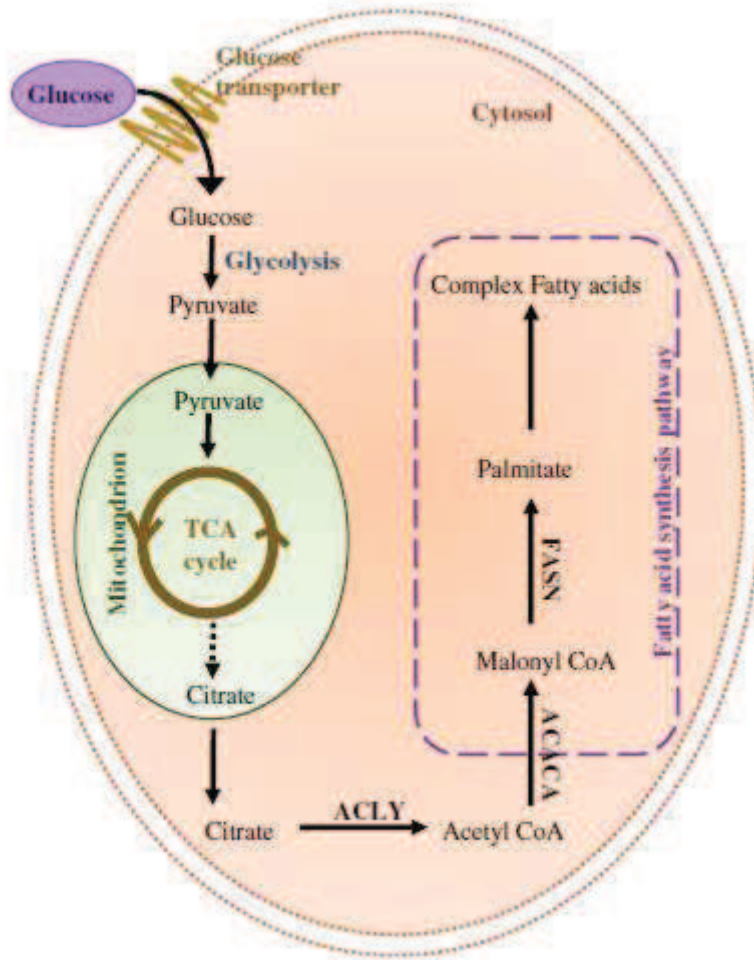


Figure 10 : Lipogenèse de novo hépatique, d'après (Ameer, Scandiuzzi et al. 2014)

Le glucose est utilisé pour la synthèse des lipides au niveau du foie. Pour cela, il est d'abord glycolysé pour générer du pyruvate. Celui-ci est converti en acétyl-CoA utilisé par le cycle TCA qui produit du citrate. Le citrate quitte la mitochondrie et est reconverti en acétyl-CoA par l'enzyme ATP-citrate lyase (ACLY). L'acétyl CoA-carboxylase (ACACA) transforme l'acétyl CoA en malonyl-CoA qui est ensuite utilisé comme substrat pour la synthèse de palmitate par l'enzyme Fatty Acid Synthase (FASN).

1.2.2 Autres origines des acides gras hépatiques :

Le foie capte également les acides gras libres (AGL) plasmatiques qui proviennent de l'hydrolyse des chylomicrons et/ou de la lipolyse des adipocytes. Les AGL circulants sont captés par les hépatocytes grâce aux transporteurs FATP-2, FATP-5, L-FABP et CD36 (Abumrad, el-Maghrabi et al. 1993, Stremmel, Pohl et al. 2001, Silverstein and Febbraio 2009, Ge, Zhou et al. 2010).

L'autophagie est une autre source d'AG pour le foie. Cette voie est active en période de jeûne pour assurer la production d'énergie. Elle représente également la principale voie de dégradation des gouttelettes lipidiques qui s'accumulent dans le foie. En effet, ces dernières fusionnent avec les lysosomes pour former un autophagosome dont la dégradation libère des AG qui sont ensuite oxydés pour produire de l'énergie (Singh, Kaushik et al. 2009).

1.3 La β -oxydation des acides gras :

Ce processus a lieu dans la mitochondrie et permet la production d'énergie par la synthèse d'ATP à partir d'AG. En effet, les AG contenus dans les hépatocytes traversent la membrane mitochondriale, soit par diffusion passive pour les AG à chaînes courtes et moyennes, ou grâce à la carnitine palmitoyl transférase 1 (CPT-1) pour les AGCL. La première étape de la dégradation mitochondriale des AG est nommée β -oxydation. Durant cette étape, les AG subissent une série de réactions enzymatiques qui raccourcissent leur chaîne en libérant à chaque cycle une molécule d'acetyl-CoA. Celle-ci est ensuite catabolisée en CO₂ par le cycle de Krebs (ou cycle acide tricarboxylique, cycle TCA), produisant ainsi de l'ATP. En cas d'excès d'AG, l'acetyl-CoA est transformé en corps cétoniques et ces derniers migrent vers les tissus musculaires et/ou nerveux, où ils pourront être oxydés et convertis en énergie notamment en période de jeûne. En situation postprandiale, l'oxydation des AG est inhibée et la lipogenèse de novo est activée pour le stockage et la distribution des lipides (Bechmann, Hannivoort et al. 2012, Schleicher, Tokarski et al. 2015).

1.4 Le métabolisme du cholestérol :

Le cholestérol est un composant important des membranes cellulaires et est également le précurseur de nombreuses molécules de signalisation dont les acides biliaires (*voir Synthèse hépatique des acides biliaires*). Le maintien de l'homéostasie du cholestérol dans l'organisme nécessite une balance entre sa synthèse, son absorption et son excrétion. Un déséquilibre entre

ces processus peut causer une hypercholestérolémie provoquant des maladies cardiovasculaires.

1.4.1 Absorption intestinale et transport du cholestérol :

Le cholestérol présent dans la lumière intestinale, issu de l'alimentation ou de la bile, est majoritairement absorbé au niveau du jéjunum. Il s'agit d'un processus complexe qui a lieu au niveau de l'entérocyte et qui dépend de phénomènes d'influx et d'efflux auxquels les molécules de cholestérol présentes dans la lumière intestinale sont exposées. Avant que le cholestérol n'atteigne la membrane des entérocytes, il doit traverser la barrière de mucus intestinal qui peut modifier la cinétique de son absorption. En effet, les molécules de cholestérol doivent dépasser la couche intestinale de mucus avant d'atteindre les entérocytes. Il semblerait que certaines mucines contribuent à l'absorption normale du cholestérol : en effet, des souris n'exprimant pas la protéine MUC1 ont une absorption de cholestérol réduite de 50% par rapport à des souris sauvages (Wang, Afdhal et al. 2004).

Les mécanismes par lesquels le cholestérol interagit avec ses transporteurs de la bordure en brosse intestinale ne sont pas encore complètement élucidés. Cependant, le rôle primordial que joue le transporteur entérocytaire NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) dans l'absorption du cholestérol est aujourd'hui confirmé. Ce transporteur est la cible d'un agent hypolipidémiant : l'EZETIMIBE, un inhibiteur pharmacologique de l'absorption du cholestérol utilisé chez les patients atteints d'hypercholestérolémie (Altmann, Davis et al. 2004, Ge, Wang et al. 2008). Au sein de l'entérocyte, le cholestérol est acheminé vers le RE par internalisation du transporteur NPC1L1. Il est ensuite estérifié par l'enzyme acyl-CoA cholesterol acyl transférase-2 et utilisé pour former les chylomicrons (Sane, Sinnott et al. 2006).

Par ailleurs, les 2 protéines d'efflux de type ATP Binding Cassette (ABCG5 et ABCG8) exprimées à la membrane apicale des entérocytes régulent également l'absorption du cholestérol. En effet, ces dernières sont responsables de l'export de l'excès de cholestérol absorbé par l'entérocyte vers la lumière intestinale. L'étude du phénotype de souris transgéniques surexprimant les protéines ABCG5/G8 a mis en évidence une absorption réduite du cholestérol, confirmant son efflux par ces protéines (Yu, Li-Hawkins et al. 2002). Elles assurent également un effet protecteur contre l'absorption des stérols végétaux : leur perte de fonction par mutation induit une sitostérolémie caractérisée par une accumulation des stérols végétaux et le développement de maladies coronariennes précoces (Berge, Tian et al. 2000).

1.4.2 La synthèse du cholestérol:

Le foie est le principal organe responsable de l'homéostasie du cholestérol. Il a été longtemps considéré comme l'unique organe responsable de sa synthèse, mais des études ont démontré qu'il est responsable d'uniquement 10% de la cholestérogenèse de novo. En effet 85% de la synthèse du cholestérol se fait dans des tissus extrahépatiques dont environ 15% au niveau de l'intestin (Dietschy 1997). La cholestérogenèse de novo est un processus complexe qui implique une série de réactions enzymatiques. La première étape permet la synthèse de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) à partir de 3 molécules d'acétyl-CoA. Ensuite, le HMG-CoA est converti en mévalonate qui est le précurseur du cholestérol. Cette réaction est catalysée par l'enzyme clé de la cholestérogenèse de novo nommée la HMG-CoA réductase. Au niveau du foie, le cholestérol néo-synthétisé est ensuite utilisé avec les TG pour la production de VLDL qui sont secrétées dans la circulation sanguine. Comme les chylomicrons, les VLDL subissent l'action de la lipoprotéine lipase qui hydrolyse leurs TG en AG et produit également des IDL (Intermediate Density Lipoprotein). Ces dernières sont soit captées par le foie grâce au récepteur des LDL qui reconnaît leur apolipoprotéine, soit transformées en LDL par la lipase hépatique. Les LDL ainsi formées sont ensuite captées par leurs récepteurs exprimés à la surface des tissus hépatiques et extrahépatiques. Ils représentent une source de production d'énergie (Beisiegel 1998, Gylling 2004).

1.4.3 Élimination du cholestérol:

Comme évoqué précédemment, le cholestérol circule dans le sang sous forme de différentes lipoprotéines (chylomicrons, VLDL, LDL et HDL). Les récepteurs hépatiques (LDLR, LDL receptor related protein et SR-BI) reconnaissent les apolipoprotéines contenues dans ces lipoprotéines et permettent alors de capter l'excès de cholestérol circulant pour qu'il soit éliminé. En effet, le foie est responsable de 50% de l'élimination du cholestérol par son catabolisme en acides biliaires. De plus, l'excès du cholestérol est incorporé à la bile (*voir Production de la bile par le foie*) qui est ensuite déversée dans l'intestin. Au niveau de l'intestin, le cholestérol non absorbé ou efflué par les transporteurs ABCG5/G8 (*voir Absorption intestinale et transport du cholestérol*) est éliminé dans les fèces (Gylling 2004).

1.5 SREBPs, facteurs de régulation majeurs du métabolisme lipidique :

Les SREBPs (Sterol Regulatory Element Binding Proteins) forment une famille de facteurs de transcription qui régulent le métabolisme lipidique. Chez les mammifères, il existe

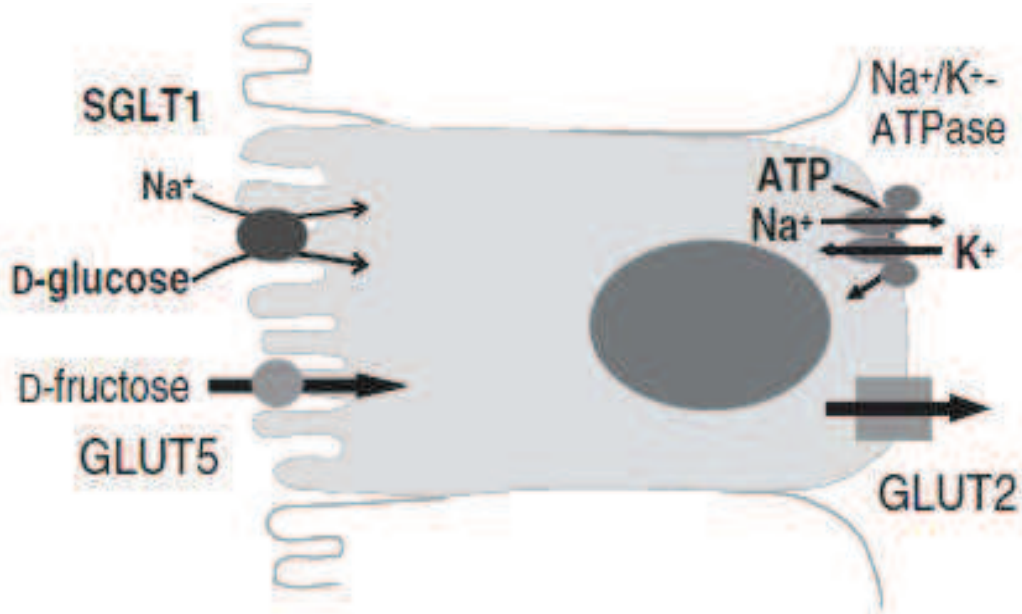


Figure 11 : Représentation schématique des transporteurs de monosaccharides exprimés par l'entérocyte, d'après (Shirazi-Beechey, Moran et al. 2011)

Le glucose est transporté par le transporteur Na^+ -dépendant SGLT1 qui couple 2 molécules de Na^+ à une molécule de glucose. Ce transport suit un gradient électrochimique assuré par la pompe Na^+/K^+ ATPase exprimée au pôle basal des entérocytes. Le fructose est transporté par le transporteur Na^+ -indépendant GLUT5 selon son gradient de concentration. GLUT2, localisé au pôle basal de l'entérocyte, assure l'export du glucose vers la circulation sanguine.

3 isoformes : SREBP-1a et SREBP-1c, codés par le même gène SREBF1 et exprimant des domaines de fixation à l'ADN identiques, et SREBP-2 codé par le gène SREBF2. Les protéines SREBPs sont exprimées sous forme inactive, retenues dans le RE, et liées aux protéines SCAP (cleavage-activating protein) et INSIG (insulin induced gene). Cette dernière est primordiale pour leur rétention dans le RE. La baisse du taux des lipides dans la cellule induit la dissociation de ce complexe. INSIG est alors dégradée par le protéasome, tandis que SREBP et SCAP sont transportées vers l'appareil de Golgi où SREBP est clivée par des protéases membranaires. Ce clivage libère la partie N terminale active des SREBPs, qui est alors transloquée dans le noyau où elle active la transcription des gènes impliqués dans la synthèse des lipides et du cholestérol (Brown and Goldstein 1997).

Plusieurs travaux ont démontré que les facteurs de transcription SREBPs se lient aux gènes arborant un site de type SRE (Sterol Regulatory Element) dans leur promoteur. En général, les protéines SREBP-1 sont plus spécifiques des gènes de la lipogenèse, notamment ceux codant pour des enzymes clés de la synthèse des acides gras telles que l'ACC et la FAS (voir *Lipogenèse de novo hépatique*). Cependant, l'efficacité de l'isoforme SREBP-1c est moindre par rapport à celle de SREBP-1a. Quant à SREBP-2, elle stimule l'expression des gènes du métabolisme du cholestérol, notamment ceux codant la HMG-CoA réductase (enzyme clé de la synthèse du cholestérol), la HMG-CoA synthase et LDLR (Brown and Goldstein 1997, Daemen, Kutmon et al. 2013).

Ces facteurs de transcription sont régulés par l'insuline qui stimule leur expression et favorise leur activation. Par exemple, l'insuline induit la phosphorylation de résidus sérine/thréonine de SREBP-1, ce qui réduit son affinité pour la protéine INSIG et favorise ainsi la migration du complexe SREBP-SCAP du RE vers l'appareil de Golgi où le SREBP-1 est activé. De plus, il a été démontré que l'insuline augmente l'activité de SREBP-1, en stimulant la dégradation des ARN messagers d'INSIG (Yellaturu, Deng et al. 2009, Yellaturu, Deng et al. 2009).

2. Le métabolisme des glucides

2.1 Absorption intestinale des glucides alimentaires (Figure 11) :

En arrivant dans la lumière intestinale, les sucres alimentaires sont hydrolysés par les enzymes pancréatiques en monosaccharides comme le glucose, le galactose et le fructose pour

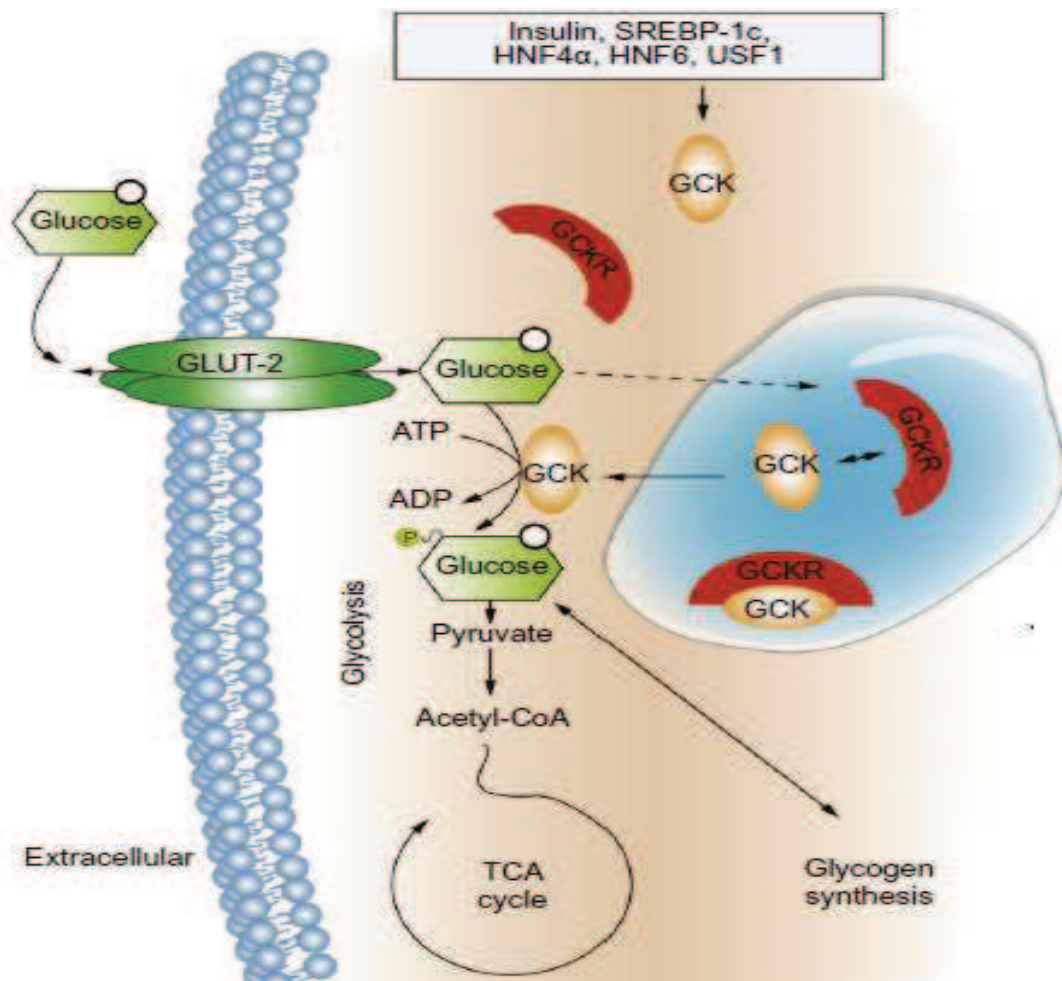


Figure 12 : Absorption et métabolisation du glucose dans le foie, d'après (Bechmann, Hannivoort et al. 2012)

Après son absorption intestinale, le glucose atteint le foie par voie portale et est absorbé par le hépatocytes via le transporteur glucose transporter 2 (GLUT2). En absence de glucose, la glucokinase regulatory protein (GCKR) se lie à la glucokinase (GCK) et la maintient dans le noyau. L'absorption du glucose induit des modifications conformationnelles de la GCKR, la GCK est alors libérée dans le cytoplasme, où elle phosphoryle le glucose en glucose-6-phosphate (Glu-6-P). Selon l'état métabolique, ce dernier sert de substrat pour la glycolyse ou la synthèse du glycogène. La transcription de GCK est régulée par l'insuline et des facteurs de transcription tels que SREBP-1c et HNF4α.

être absorbés par l'intestin. Cette absorption se fait grâce à des transporteurs exprimés à la surface de la bordure en brosse intestinale. Le glucose et le galactose sont transportés à travers la membrane apicale des entérocytes via le transporteur Na⁺-dépendant SGLT1 qui couple 2 molécules de Na⁺ à une molécule de glucose. Ce transport suit un gradient électrochimique assuré par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase localisée au pôle basolatéral des entérocytes. Le fructose est transporté par le transporteur Na⁺-indépendant GLUT5 selon son gradient de concentration. Une fois accumulés dans les entérocytes, ces monosaccharides quittent les cellules par leur pôle basal grâce au transporteur Na⁺-indépendant GLUT2 qui les exporte vers la circulation sanguine (Shirazi-Beechey, Moran et al. 2011, Chen, Tuo et al. 2016). En plus de son rôle dans l'efflux des monosaccharides, GLUT2 est impliquée dans leur absorption intestinale. En effet, quand la concentration du glucose et/ou du fructose est élevée dans la lumière intestinale, GLUT2 est recrutée à la membrane apicale des entérocytes et permet l'absorption de ces monosaccharides par transport passif (Kellett, Brot-Laroche et al. 2008).

2.2 Métabolisme hépatique des glucides :

2.2.1 Absorption et métabolisation hépatique du glucose alimentaire :

Le foie est le site majeur d'utilisation du glucose (**Figure 12**). Le glucose alimentaire délivré dans le sang par les entérocytes est absorbé par le foie grâce au transporteur hépatique GLUT2. Ce dernier est exprimé par les hépatocytes indépendamment de la stimulation à l'insuline : c'est l'hyperglycémie et non l'hyperinsulinémie qui stimule son expression. En effet, des études sur une culture primaire d'hépatocytes de rat ont démontré que l'expression hépatique de GLUT2 est induite par le glucose de façon dose dépendante. De plus, le niveau d'expression de GLUT2 est anormalement élevé chez les rats diabétiques et peut être diminué par l'administration d'insuline (Asano, Katagiri et al. 1992, Burcelin, Eddouks et al. 1992).

Dans l'hépatocyte, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'enzyme glucokinase hépatique (L-GCK). En absence de glucose, cette enzyme est inactive et liée au GCKR (Glucokinase Regulatory Protein) dans le noyau. L'hyperglycémie et la stimulation de l'insuline induisent la dissociation de la L-GCK de la GCKR et sa translocation vers le cytoplasme (Chu, Fujimoto et al. 2004). La L-GCK est une enzyme clé dans le métabolisme du glucose : des mutations de son gène ont été associées au développement de l'insulino-résistance et au diabète (Cuesta-Munoz, Tuomi et al. 2010). Le glucose 6-phosphate produit à partir du

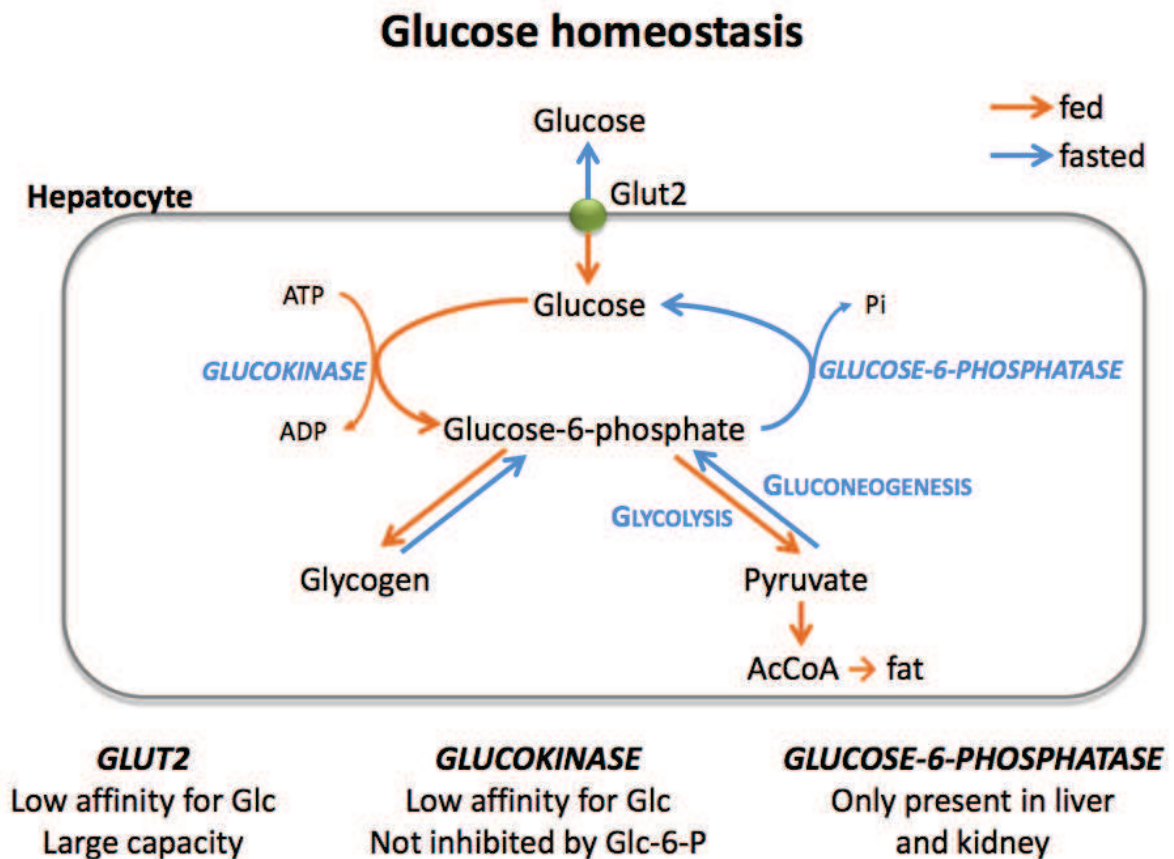


Figure 13 : Représentation schématique de la fonction du foie dans le métabolisme du glucose, adapté de (www.studyblue.com)

Le foie est l'organe majeur du métabolisme du glucose : il est le lieu du catabolisme (glycolyse), de la production (gluconéogenèse et glycogénolyse) et du stockage (synthèse du glycogène) du glucose. Ces processus sont activés selon l'état et les besoins métaboliques de l'organisme.

Flèches bleues : situation à jeun

Flèches rouges : situation postprandiale

glucose est soit glycolysé, soit utilisé pour la synthèse du glycogène selon les besoins métaboliques de l'organisme.

Dans le foie humain, la voie majeure d'utilisation du glucose est la **synthèse du glycogène**. Après les repas, environ 50% du glucose ingéré est stocké sous forme de glycogène. Cette capacité de stockage du glucose est souvent altérée chez les personnes intolérantes au glucose. Pour la synthèse du glycogène, le glucose-6 phosphate est converti en UDP-glucose qui est le donneur immédiat du glucose pour la formation de la chaîne du glycogène. L'enzyme glycogénine initie la formation du glycogène à partir des molécules UDP-glucose en synthétisant sa séquence initiale formée de 10 à 20 molécules de glucose. L'élongation de cette séquence est ensuite assurée par l'enzyme glycogène synthase ([Adeva-Andany, Perez-Felpete et al. 2016](#)).

La **glycolyse** permet la production de l'énergie à partir de glucose. C'est un processus en 10 étapes qui métabolise le glucose en pyruvate et produit 2 molécules d'ATP. L'enzyme pyruvate kinase (PK), dont l'expression est induite par ChREBP, catalyse la dernière étape de la glycolyse générant le pyruvate. Ce dernier est décarboxylé en acétyl-CoA par la Pyruvate déshydrogénase. L'acétyl-CoA est ensuite soit catabolisé en CO₂ par le cycle de Krebs (cycle TCA), soit utilisé pour la lipogenèse de novo (*voir Lipogenèse de novo hépatique*). En effet, une surconsommation de glucose sature le foie en glycogène. Par conséquent, le glucose absorbé par les hépatocytes est transformé en acides gras et excrété du foie sous forme de lipoprotéines ([McDevitt, Bott et al. 2001](#), [Bechmann, Hannivoort et al. 2012](#)).

2.2.2 La synthèse du glucose par le foie :

Le foie a la remarquable capacité de produire le glucose par 2 mécanismes : la glycogénolyse et la gluconéogenèse. Ces processus assurent la fourniture en énergie de l'organisme en période de jeûne (**Figure 13**) : la glycogénolyse est prédominante lors de courtes périodes de jeûne, mais est remplacée par la gluconéogenèse quand le jeûne est prolongé ([Raddatz and Ramadori 2007](#)).

La **glycogénolyse** est catalysée par l'enzyme glycogène phosphorylase (PYGL) qui clive le glucose du glycogène pour produire le glucose-1 phosphate qui est ensuite converti en glucose 6-phosphate par la phosphoglucomutase. La PYGL est activée par la protéine kinase A (PKA) qui la phosphoryle et ce processus est inhibé en présence de glucose par l'insuline.

Après un jeûne prolongé, le stock de glycogène est épuisé et la **gluconéogenèse** devient alors la principale source de glucose de l'organisme. En effet, le foie synthétise le glucose à partir de précurseurs comme le pyruvate et le lactate. La gluconéogenèse commence dans la mitochondrie par l'activation de l'enzyme pyruvate carboxylase en présence d'un excès d'acétyl-CoA provenant principalement de l'oxydation des AG : l'inhibition de la CPT1 hépatique chez la souris réprime la gluconéogenèse, démontrant ainsi l'importance de la β -oxydation des AG dans ce processus (*voir La β -oxydation des AG*) (Conti, Mannucci et al. 2011). Une série de réactions enzymatiques, majoritairement des réactions inverses à la glycolyse, aboutissent ensuite à la synthèse du glucose (Bechmann, Hannivoort et al. 2012).

2.2.3 L'efflux du glucose par les hépatocyte :

Le mécanisme impliqué dans l'export du glucose de l'hépatocyte vers le sang n'est pas encore complètement élucidé. Cependant, des patients portant une mutation du gène SLC2A2 codant le transporteur du glucose GLUT2 souffrent d'une hypoglycémie et d'une accumulation de glycogène en période de jeûne. Ceci suggère un rôle important de GLUT2 dans l'efflux du glucose (Adeva-Andany, Perez-Felpete et al. 2016).

2.3 Régulation du métabolisme glucidique :

2.3.1 Régulation par les incrétines :

Outre son rôle dans l'absorption des sucres alimentaires, l'intestin intervient également dans la régulation du métabolisme glucidique par la sécrétion d'incrétines. Il s'agit de GIP et de GLP-1, deux hormones hypoglycémiantes produites par les cellules entéroendocrines intestinales (*voir Les cellules entéroendocrines de l'intestin*) qui induisent la sécrétion pancréatique d'insuline.

a. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) :

Les cellules K enteroendocrines synthétisent le GIP par clivage de la pro-hormone Pro-GIP grâce à l'enzyme Proprotein Convertase subtilisin/kexin type 1 (PC1). La sécrétion du GIP a lieu après les repas en réponse aux monosaccharides et aux lipides alimentaires. Cependant, les mécanismes par lesquels ces nutriments stimulent la sécrétion du GIP sont encore mal compris. Il a été démontré que la libération du GIP implique le transporteur du glucose Na⁺ dépendant (SGLT1) : en effet, l'inhibition de SGLT1 chez le rat altère la sécrétion du GIP après

INTRODUCTION

une stimulation au glucose (Sykes, Morgan et al. 1980). Par ailleurs, des travaux plus récents suggèrent le rôle de récepteurs aux lipides couplés à la protéine G (GPR40, GPR119 et GPR120) dans l'induction de la sécrétion du GIP après leur stimulation par les lipides alimentaires : des expériences sur une culture primaire de cellules K enteroendocrines ont démontré une expression importante de ces récepteurs dans ces cellules (Parker, Habib et al. 2009). Enfin, des équipes japonaises ont mis en évidence le rôle des chylomicrons dans la sécrétion intestinale du GIP (Okawa, Fujii et al. 2009, Shimotoyodome, Fukuoka et al. 2009). Au niveau transcriptionnel, l'étude du promoteur du gène codant le pro-GIP chez les rongeurs a mis en évidence des sites de fixation pour des facteurs de transcription GATA4, ISL1 et PDX1. De plus, la surexpression de PDX1 induit une augmentation de l'activité de GIP in vitro suggérant une implication de ce facteur de transcription dans la régulation de l'expression du GIP (Boylan, Jepeal et al. 1997, Jepeal, Boylan et al. 2003, Jepeal, Fujitani et al. 2005, Jepeal, Boylan et al. 2008). Par ailleurs, il a été démontré que l'expression de GIP est stimulée par la voie Wnt/ β -caténine. En effet, le pro-GIP porte sur son promoteur un site de fixation du facteur TCF4. Ainsi, quand la voie Wnt est inactive, la liaison de TCF4 aux répresseurs Groucho et HDAC1 inhibe la transcription du pro-GIP. L'activation de la voie Wnt est suivie d'une augmentation de la β -caténine nucléaire qui destitue les répresseurs de TCF4 et les remplace par des activateurs comme le HAT (histone acetyl transferases) induisant ainsi la production de GIP (Garcia-Martinez, Chocarro-Calvo et al. 2009).

Le principal rôle du GIP est de réguler la glycémie en favorisant la sécrétion pancréatique de l'insuline (*voir Effets des incrétines sur le pancréas*). Ces effets sont assurés par sa liaison à ses récepteurs membranaires couplés à la protéine G : les GIPR1 et 2. Ces derniers sont exprimés principalement dans les cellules α et β pancréatiques, mais également au niveau du tractus gastro-intestinal, du tissu adipeux, des os et du cerveau (Verspohl 2009). Le blocage des GIPR par un agent antagoniste ou par mutation génique chez les rongeurs altère sévèrement la tolérance au glucose, ainsi que la sécrétion d'insuline. (Miyawaki, Yamada et al. 1999, Lewis, Dayanandan et al. 2000).

Une fois secrété, le GIP est rapidement dégradé par l'enzyme DiPeptidyl Peptidase IV (DPPIV) qui est exprimée par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins hépatiques et intestinaux. En effet la demi-vie d'une molécule de GIP est de seulement 2 min chez les rongeurs et de 5 à 7 minutes chez l'homme (Kieffer, McIntosh et al. 1995, Deacon, Nauck et al. 2000).

b. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) :

Le clivage du proglucagon exprimé par les cellules L enteroendocrines intestinales, par l'enzyme prohormone convertase 1, produit l'incrétine GLP-1. Comme le GIP, la sécrétion de GLP-1 a lieu après les repas en réponse à l'absorption des monosaccharides et des lipides alimentaires. Plusieurs mécanismes ont été décrits comme induisant la sécrétion intestinale de GLP-1 par les cellules L enteroendocrines, notamment l'absorption du glucose. Celle-ci induit la sécrétion de GLP-1 de 2 façons : ATP-indépendante et ATP-dépendante. Le mécanisme ATP-indépendant passe par le transporteur SGLT1 qui co-transporte une molécule de glucose avec 2 molécules de Na⁺. La pénétration du sodium dans la cellule induit une dépolarisation membranaire causant l'exocytose de GLP-1 (Gorboulev, Schurmann et al. 2012). La voie ATP-dépendante implique la glycolyse intracellulaire du glucose qui produit de l'ATP. Ceci induit une fermeture des canaux potassiques voltage-dépendants, une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et une augmentation du calcium intracellulaire qui dépolarise la membrane et active l'exocytose de GLP-1 (Kuhre, Holst et al. 2016). Par ailleurs, la sécrétion de GLP-1 est également induite par les lipides qui se lient à leurs récepteurs GPR40 et GPR120 : ceux-ci activent la phospholipase C qui augmente le calcium intracellulaire via l'inositol 1,4,5 trisphosphate (IP3) et dépolarise la membrane favorisant ainsi l'exocytose de GLP-1 (Kuhre, Holst et al. 2016). En outre, la sécrétion de GLP-1 est augmentée par la fixation des acides biliaires sur TGR5, un récepteur transmembranaire couplé à la protéine G, et la mobilisation subséquente du calcium intracellulaire (Thomas, Gioiello et al. 2009). Toutefois, les acides biliaires régulent aussi négativement l'expression de GLP-1 en activant leur récepteur nucléaire FXR dans les cellules L enteroendocrines : celui-ci va alors interagir avec le facteur de transcription ChREBP, ce qui inhibe la glycolyse induite par ce dernier et réprime ainsi l'expression de GLP-1 (Trabelsi, Daoudi et al. 2015). Enfin, une sécrétion normale de GLP-1 nécessite un équilibre entre l'expression intestinale des facteurs de transcription HNF4 α et HNF4 γ . Contrairement à HNF4 α , HNF4 γ régule négativement la différenciation des cellules progénitrices intestinales en CEE au niveau de l'intestin (Sauvaget, Chauffeton et al. 2002). Ainsi, la perte de l'expression intestinale de HNF4 γ chez les souris HNF4 γ KO induit une augmentation de HNF4 α associée à une augmentation du nombre des cellules enteroendocrines sécrétant le GLP-1, au niveau des villosités intestinales du jéjunum et du côlon. Par conséquent, le taux de GLP-1 plasmatique chez ces souris est anormalement augmenté (Baraille, Ayari et al. 2015).

Secrété par l'intestin, le GLP-1 agit au niveau des cellules β pancréatiques et induit notamment la sécrétion de l'insuline (*voir Effets des incrétines sur le pancréas*). En outre, le GLP-1 est un facteur de satiété qui agit au niveau de l'hypothalamus et favorise une réduction de la prise alimentaire (Hameed, Dhillo et al. 2009).

Comme le GIP, le GLP-1 a une demi-vie courte et est rapidement dégradé par l'enzyme DPPIV. Son élimination se fait principalement par voie rénale (Kuhre, Holst et al. 2016).

c. Effets des incrétines sur le pancréas :

Au niveau du pancréas, le GIP et le GLP-1 stimulent la sécrétion d'insuline de façon synergique avec le glucose. En effet, les cellules β pancréatiques expriment les récepteurs des incrétines et leur activation induit une dépolarisation membranaire qui aboutit à l'exocytose des vésicules d'insuline (*voir La sécrétion de l'insuline par les cellules β -pancréatiques*). De plus, le GLP-1 stimule également la sécrétion d'insuline en exerçant un effet antagoniste sur les canaux potassiques ATP-dépendants, retardant ainsi la repolarisation membranaire, ce qui prolonge l'exocytose de l'insuline. Par ailleurs, par l'activation de leurs récepteurs, le GLP-1 et le GIP stimulent la transcription du gène de l'insuline et stabilisent son ARNm. En outre, le GLP-1 induit la prolifération et la néogenèse des cellules β pancréatiques. Il joue également un rôle protecteur en réduisant l'expression de la TxNIP (thioredoxin-interacting protein), une protéine qui favorise la glucotoxicité (Wang, Montrose-Rafizadeh et al. 1996, Chiang, Ip et al. 2012).

2.3.2 Régulation par l'insuline:

a. La sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques :

En réponse au glucose et aux incrétines, les cellules β pancréatiques secrètent l'insuline de façon biphasique. Le glucose pénètre dans les cellules β des îlots de Langerhans grâce à son transporteur GLUT1 (GLUT2 chez les rongeurs). La première phase de sécrétion de l'insuline débute dès la première minute de stimulation. En effet, le métabolisme très rapide du glucose au sein de ces cellules produit de l'ATP et augmente sa concentration intracellulaire. Ainsi, les canaux potassiques ATP-dépendants se ferment, causant une dépolarisation de la membrane et l'ouverture des canaux calciques et sodiques (Ashcroft and Rorsman 2012). L'influx du calcium

INTRODUCTION

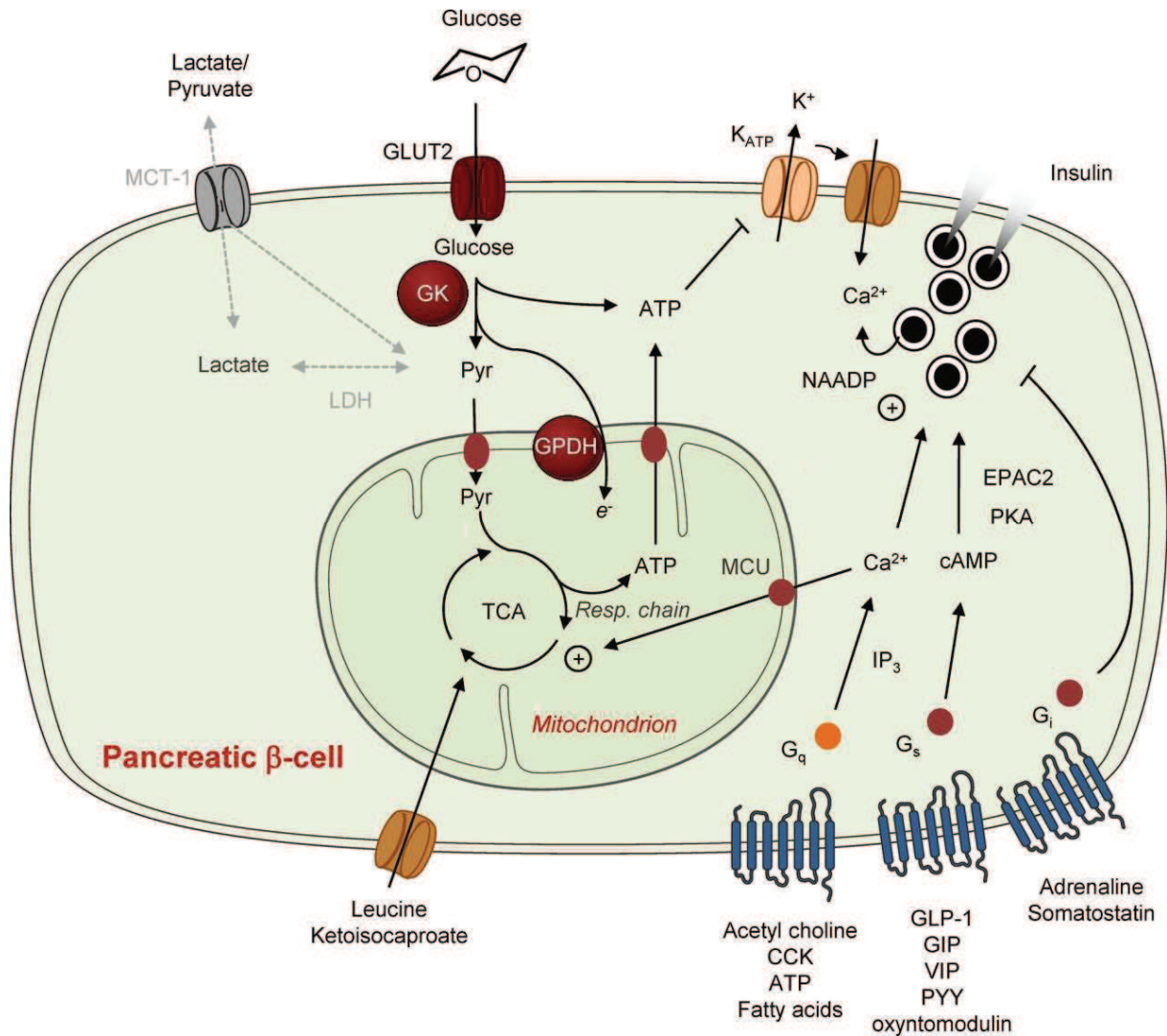


Figure 14 : Représentation schématique de la stimulation des cellules β pancréatiques par le glucose et la sécrétion d'insuline, d'après (Rutter, Pullen et al. 2015)

Le glucose pénètre dans les cellules β grâce au transporteur GLUT2, puis est phosphorylé par la glucokinase (GK) pour générer le glucose-6 phosphate. Celui-ci est glycolysé pour produire de l'ATP et du pyruvate (Pyr). Le pyruvate est transporté vers la mitochondrie où il est utilisé dans le cycle de Krebs (cycle TCA) qui génère également de l'ATP. L'augmentation du rapport ATP/ADP induite par la glycolyse et le cycle TCA stimule la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}). Ceci active les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC) qui augmentent l'influx du Ca^{2+} nécessaire à l'exocytose de l'insuline.

au sein des cellules stimule l'exocytose des granules d'insuline (**Figure 14**) (Cook, Ikeuchi et al. 1984). Cette phase induit un pic robuste de la sécrétion d'insuline 5 à 10 minutes après le signal hyperglycémique. L'insuline sécrétée durant cette phase provient de granules prêts à la sécrétion, juxtaposés à 100-200 nm de la membrane plasmique. La seconde phase débute juste après le pic produit lors de la première phase : la sécrétion d'insuline est réduite, mais maintenue jusqu'à ce que la glycémie revienne à la normale. Cette fois, les granules d'insuline sont recrutés de leur lieu de stockage intracellulaire vers la membrane plasmique. La sécrétion d'insuline peut durer plusieurs heures et c'est durant la seconde phase que la majorité de l'insuline nécessaire à la régulation de la glycémie est sécrétée : en effet, les travaux de Henquin *et al* ont démontré que pour une stimulation hyperglycémique d'une heure, la première phase est responsable de la sécrétion d'uniquement 15% de la quantité d'insuline nécessaire à la régulation de la glycémie (Henquin, Dufrane et al. 2015). Par ailleurs, ces 2 phases de sécrétion d'insuline sont altérées chez les patients atteints d'un diabète de type 2 (Nesher and Cerasi 2002).

b. Régulation du métabolisme glucidique par l'insuline :

L'un des principaux organes cibles de l'insuline est le foie, en raison de son rôle primordial dans la régulation du métabolisme. En effet, c'est par la voie portale que le sang achemine l'insuline vers le foie. L'endothélium fenêtré des sinusoides hépatiques permet l'accès de l'insuline aux hépatocytes au niveau de l'espace de Disse. L'insuline se lie alors à son récepteur, qui est un récepteur à activité tyrosine kinase formé de 2 sous-unités α reliées à 2 sous-unités β par des ponts disulfures. Les sous-unités α extracellulaires interagissent avec l'insuline et activent les sous-unités β à activité tyrosine kinase. Ces dernières autophosphorylent leurs résidus tyrosine intracellulaires, activant ainsi des voies de signalisation, dont la voie phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) et la voie AKT (**Figure 15**) (White 1997). Ainsi, au niveau du foie, l'insuline inhibe la synthèse hépatique du glucose en réprimant l'expression de ses enzymes clés : glucose-6-phosphatase et phosphoenolpyruvate carboxykinase. Elle induit également la synthèse du glycogène en activant l'enzyme glycogène synthase (voir *Le métabolisme du glucose par le foie*) (Gold 1970, Barthel and Schmoll 2003).

Par ailleurs, l'insuline agit également au niveau des tissus adipeux et musculaires, où elle induit l'absorption du glucose par le transporteur GLUT4 dont l'expression est restreinte à ces tissus. Contrairement aux autres transporteurs du glucose, GLUT4 n'est pas localisé au niveau de la membrane plasmique : en situation postprandiale, l'insuline induit sa translocation de son

INTRODUCTION

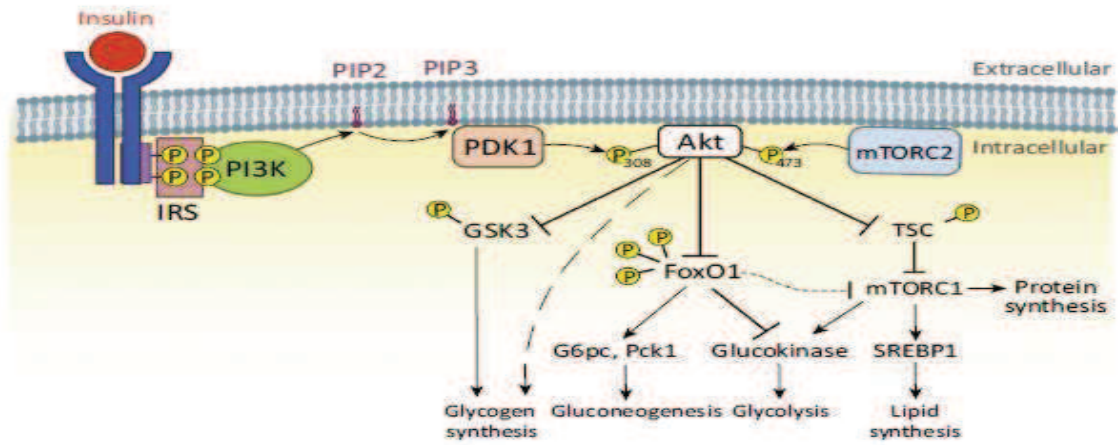


Figure 15 : Régulation du métabolisme glucidique et lipidique par l'insuline dans le foie, d'après (Titchenell, Lazar et al. 2017)

En réponse à la prise alimentaire, la concentration d'insuline augmente et régule le métabolisme des lipides et des glucides dans le foie. La liaison de l'insuline à son récepteur induit la phosphorylation (P) des substrats du récepteur à l'insuline (IRS). Ces derniers recrutent et activent la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) qui phosphoryle le phosphatidyl inositol (4,5)-bisphosphate (PIP2) en phosphatidyl inositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3). Ceci active la pyruvate-déhydrogénase-kinase1 (PDK1) qui phosphoryle AKT au niveau de sa Thr308. De plus, AKT est phosphorylée et activée par mTORC2 au niveau de sa Ser473. Une fois activée, AKT affecte des processus métaboliques en phosphorylant les facteurs qui les contrôlent.

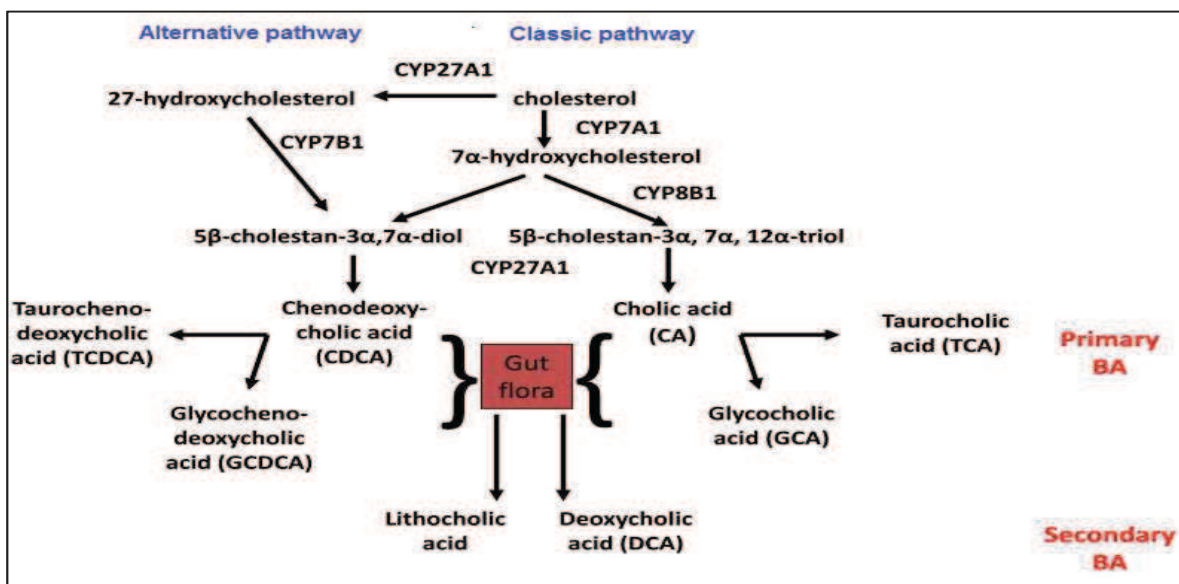


Figure 16 : Représentation schématique des voies de synthèse des acides biliaires chez l'homme, d'après (Ma and Patti 2014)

Les acides biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol par 2 voies métaboliques : la voie classique et la voie alternative. Les enzymes clés sont CYP7A1, CYP8B1, CYP27A1 et CYP7B1. La voie classique est initiée par l'enzyme CYP7A1 localisée dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes et la voie alternative par l'enzyme CYP27A1 mitochondriale.

lieu de stockage intracellulaire vers la membrane plasmique, favorisant ainsi l'absorption du glucose sérique par les tissus adipeux musculaires. Il s'agit d'un processus réversible puisque le transporteur GLUT4 retourne vers son lieu de stockage par endocytose lors d'une baisse de l'insulinémie (Watson and Pessin 2001).

En plus de l'activation des voies de transduction, la liaison de l'insuline à son récepteur stimule son endocytose. L'insuline est ensuite découplée de son récepteur et dégradée par l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE). Le récepteur est recyclé à la membrane plasmique (Authier, Posner et al. 1996).

3. Le métabolisme des acides biliaires

3.1 Synthèse et cycle entérohépatique des acides biliaires:

3.1.1 Synthèse hépatique des acides biliaires :

Les acides biliaires sont des stéroïdes issus du catabolisme du cholestérol dans le foie. 2 voies métaboliques sont responsables de leur synthèse : la voie classique et la voie alternative (**Figure 16**). Ces voies métaboliques impliquent de nombreuses réactions enzymatiques incluant l'oxydation du cholestérol dans le RE et le raccourcissement de ses chaînes latérales dans les mitochondries des hépatocytes. Seul le foie exprime toutes les enzymes nécessaires aux différentes étapes de la synthèse des acides biliaires. La voie classique est régulée par une enzyme du cytochrome P450 nommée cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), qui convertit le cholestérol en 7 α -hydroxycholestérol et dont le produit final est transformé en acide biliaire primaire. En effet, l'étude du phénotype de souris déficientes pour l'enzyme CYP7A1 a démontré que cette voie est responsable de plus de 75% de la synthèse des acides biliaires (Schwarz, Lund et al. 1996). La voie alternative implique une autre enzyme nommée CYP27A1 et serait uniquement responsable de 9% à 25% de la synthèse des acides biliaires chez l'homme et la souris respectivement (Duane and Javitt 1999, Schwarz, Russell et al. 2001). Les acides biliaires ainsi formés par les hépatocytes sont appelés acides biliaires primaires. Il s'agit de l'acide cholique et de l'acide chenodoxycholique chez l'homme, mais de l'acide cholique, de l'acide chenodoxycholique et de l'acide muricholique chez la souris (Dawson and Karpén 2014).

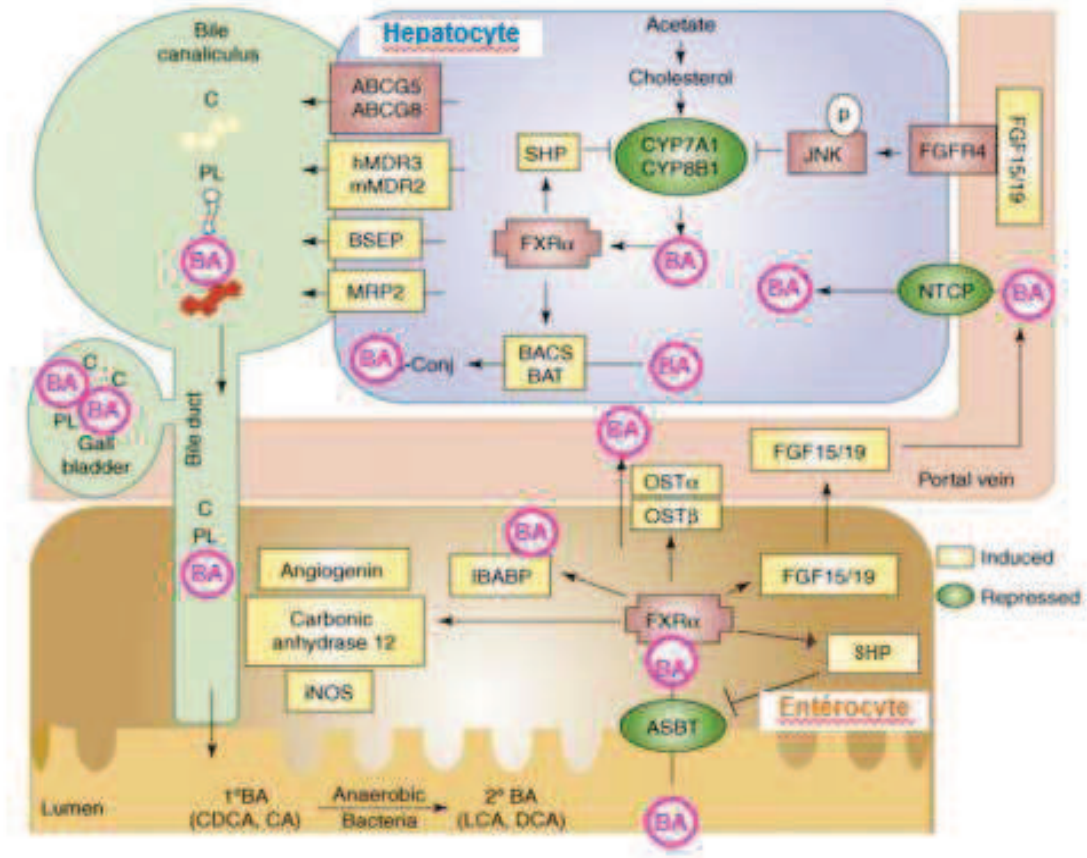


Figure 17 : Représentation schématique du cycle entérohépatique des acides biliaries, d'après (Lee, Lee et al. 2006)

Les AB (ou BA sur la figure) sont synthétisés dans les hépatocytes, conjugués à la taurine ou à la glycine par les enzymes de conjugaison BAT et BACS, puis sécrétés dans les canalicules biliaires grâce au transporteur BSEP. Ils sont stockés dans la vésicule biliaire avant d'être déversés dans l'intestin pour faciliter l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles. Au niveau de l'iléon, les AB sont réabsorbés par le transporteur ASBT, puis sont transportés vers la veine porte grâce aux transporteurs IBABP et OST α/β . Ils sont ensuite acheminés vers le foie par la voie portale et absorbés par les hépatocytes grâce au transporteur NTCP. Au niveau des hépatocytes, ils peuvent être recyclés dans la bile pour être réutilisés lors d'un nouveau cycle.

Le cycle entérohépatique des AB est contrôlé par une boucle d'autorégulation négative. En effet, les AB activent le facteur de transcription FXR dans les entérocytes et les hépatocytes, ce qui module la transcription d'une série de gènes cibles impliqués dans le cycle (enzymes, transporteurs) : les gènes activés sont représentés en jaune et les gènes réprimés sont représentés en vert.

3.1.2 Cycle entérohépatique des acides biliaires :

Les acides biliaires incorporés à la bile sont stockés dans la vésicule biliaire, puis sont déversés dans la lumière intestinale où ils favorisent l'absorption intestinale des lipides avant d'être à 95% réabsorbés par l'intestin. Ils retournent ensuite au foie où ils seront recyclés dans la bile. Cette circulation répétée des acides biliaires entre l'intestin et le foie est nommée cycle entérohépatique (EH) des acides biliaires (**Figure 17**). Chez l'homme, le recyclage des acides biliaires a lieu 6 à 10 fois par jour. Ainsi, 20 à 40g d'acides biliaires sont transportés chaque jour entre le foie et l'intestin. En effet, seulement 0,2-0,6g d'acide biliaires sont excrétés dans les fèces et cette quantité est compensée par néo-synthèse à partir du cholestérol ([de Aguiar Vallim, Tarling et al. 2013](#)).

En effet, après leur synthèse dans les hépatocytes, les acides biliaires sont majoritairement conjugués à la taurine ou à la glycine pour former des sels biliaires primaires. Ils sont ensuite sécrétés par les hépatocytes dans les canalicules biliaires pour former la bile. Cependant, contrairement aux acides biliaires qui diffusent passivement à travers les membranes plasmiques, les sels biliaires plus hydrophiles nécessitent des transporteurs. Ainsi, l'export des sels biliaires des hépatocytes vers les canalicules biliaires est assuré par **BSEP (Bile Salt Export Pump)**. Ce transporteur est très important pour l'intégrité du foie : en effet, la perte de BSEP en raison d'une mutation génique chez l'homme provoque une cholestase hépatique due à une accumulation toxique des sels biliaires dans le foie ([Nicolaou, Andress et al. 2012](#)). Les sels biliaires primaires incorporés dans la bile sont ensuite stockés et concentrés dans la vésicule biliaire.

L'arrivée du chyme dans l'intestin induit la sécrétion de la CCK par la muqueuse duodénale ([Chandra and Liddle 2007](#)). Cette hormone provoque la contraction de la vésicule biliaire et le déversement de la bile dans le duodénum. Dans la lumière intestinale, les sels biliaires facilitent l'absorption des vitamines liposolubles et des lipides alimentaires. 95% des sels biliaires sont ensuite réabsorbés au niveau de l'iléon ([Dawson, Lan et al. 2009](#)). Cette réabsorption se fait principalement par transport actif grâce au transporteur **ASBT (Apical Sodium-Dependent Transporter)**, qui est localisé au niveau de la bordure en brosse des entérocytes iléaux. Les rares sels biliaires qui échappent à cette réabsorption active sont déconjugués et/ou transformés en acides biliaires secondaires par la flore intestinale, et sont ensuite absorbés passivement par les entérocytes et les colonocytes ou éliminés dans les fèces.

Absorbés par l'entérocyte, les sels biliaires se lient à leur transporteur **IBABP (Ileal Bile Acid-Binding Protein)** qui les transporte du pôle apical des entérocytes vers leur pôle basal. Là, les sels biliaires sont exportés vers la circulation portale grâce aux transporteurs d'efflux **OST (Organique solute transporter) α / β** exprimés au pôle basal des entérocytes (Chiang 2009, Dawson, Hubbert et al. 2010). Ils sont ensuite acheminés vers le foie par la veine porte. 99% des sels biliaires provenant de l'intestin sont réabsorbés par le foie, seul 1% atteint la circulation sanguine périphérique.

Les transporteurs des acides biliaires exprimés par la membrane sinusoidale des hépatocytes, **NTCP (Sodium-Taurocholate Cotransporting Polypeptide)** et les **OATPs (Organic Anion-Transporting Polypeptides)**, réabsorbent les sels biliaires qui atteignent le foie. Dans le foie, les sels biliaires sont recyclés avec ceux nouvellement synthétisés pour la production de la bile.

a. Régulation du cycle enterohépatique des acides biliaires:

Chaque étape de ce cycle EH est strictement régulée, car les AB sont toxiques et sont considérés comme des hormones. En effet, les AB régulent non seulement leur propre synthèse, absorption et efflux par une boucle de rétrocontrôle négatif, mais également les métabolismes des glucides et des lipides (voir *Rôle des AB dans la régulation du métabolisme*). Une dérégulation de ce cycle pourrait donc causer de nombreuses altérations.

La régulation du cycle EH des AB est assurée principalement par le récepteur nucléaire **FXR α (Farnesoid X Receptor alpha)**. En effet, l'identification des acides biliaires comme ligands endogènes de FXR (Makishima, Okamoto et al. 1999, Parks, Blanchard et al. 1999) a permis de décrypter au niveau moléculaire la boucle de rétrocontrôle négatif: en effet, l'activation de FXR par les AB induit l'expression des gènes régulant le cycle EH des AB (**Figure 17**) et permet ainsi de maintenir des niveaux appropriés d'AB dans les différents compartiments du cycle.

Ainsi, au niveau de l'iléon, FXR activé par les AB induit non seulement l'expression de gènes codant des transporteurs **IBABP** et **OST α / β** , mais également du peptide **FGF19 (Fibroblast Growth Factor 19)** ou son homologue murin **FGF15**. Celui-ci exerce son effet au niveau du foie en activant son récepteur **FGFR4** exprimé par les hépatocytes. De plus, FXR activé induit la transcription d'un gène de récepteur nucléaire dépourvu de domaine de fixation

à l'ADN nommé **SHP (Small Heterodimer Partner)**, dont le rôle est de réprimer la transcription du gène codant **ASBT** dans les entérocytes afin de bloquer l'absorption des acides biliaires et de favoriser leur élimination dans les fèces (*voir SHP protéine clé du cycle enterohépatique des AB*) (Chen, Ma et al. 2003).

Le foie exprime également FXR au niveau des hépatocytes. Comme dans l'intestin, les sels biliaires réabsorbés l'activent et induisent la transcription de **SHP**. Ce dernier inhibe la synthèse des acides biliaires en réprimant la transcription des gènes codant les enzymes de synthèse des acides biliaires, **CYP7A1** et **CYP8B1** (*voir SHP, protéine clé du cycle enterohépatique des AB*). De plus, le **FGF15/19** produit par l'iléon, atteint le foie, interagit avec son récepteur hépatique FGFR4 et induit une cascade de signalisation qui aboutit également à la répression de la synthèse des acides biliaires en réprimant la transcription de **CYP7A1**, via l'activation de **SHP** et/ou de la voie **ERK** (Kong, Wang et al. 2012). Par ailleurs, l'activation de FXR induit l'expression du transporteur **BSEP** qui permet l'export des sels biliaires vers les canalicules biliaires pour former la bile.

b. SHP, protéine clé du cycle enterohépatique des AB :

Le mode d'action de **SHP** dans l'intestin a été peu étudié et est mal connu. Des travaux ont démontré que la protéine **SHP** iléale réprime la transcription d'**ASBT**. En effet, après l'absorption des **AB** par les entérocytes, FXR activé induit l'expression de **SHP** qui à son tour réprime la transcription du gène codant **ASBT** : ceci s'effectue en bloquant le récepteur nucléaire **LRH1** qui permet la transcription et l'expression d'**ASBT** (Chen, Ma et al. 2003).

Au niveau du foie, l'activation de FXR par les **AB** induit également l'expression de **SHP**. Pour assurer ses fonctions, ce dernier doit être phosphorylé par la **PKC ζ** (Thréonine 55) au niveau du noyau. La phosphorylation de **SHP** est fonctionnellement très importante : elle assure le maintien de **SHP** dans le noyau et induit sa liaison à la **PRMT5** (Protein Arginine N-Methyltransferase-5) qui est nécessaire à sa méthylation (Arginine 57). Celle-ci est primordiale pour l'activité répressive de **SHP** (Kanamaluru, Xiao et al. 2011). En effet, la méthylation de **SHP** augmente son interaction avec des cofacteurs modificateurs de chromatine **HDACs** et **Brm**. Ce complexe est ensuite recruté au niveau du promoteur des gènes codant les enzymes **CYP7A1** et **CYP8B1**, réprimant ainsi leur transcription par les facteurs de transcriptions **HNF4a** et **LRH1** (Seok, Kanamaluru et al. 2013).

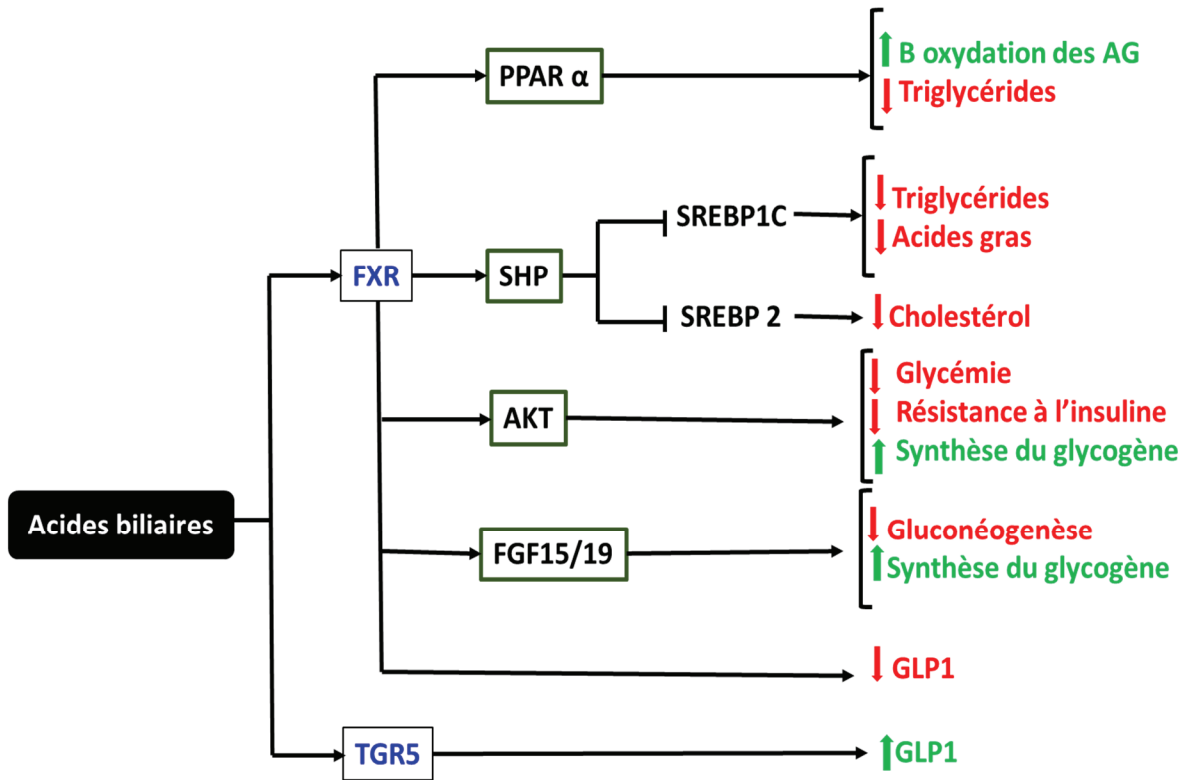


Figure 18 : Régulation des métabolismes lipidique et glucidique par les acides biliaries

Les acides biliaries agissent comme des hormones et régulent les métabolismes lipidique et glucidique. Les récepteurs activés par les acides biliaries sont indiqués en bleu, les processus stimulés par les acides biliaries sont indiqués par la couleur verte et ceux réprimés par les acides biliaries sont indiqués par la couleur rouge.

3.2 Impact des AB sur le métabolisme lipidique et glucidique :

La découverte des acides biliaires comme ligands endogènes de FXR (Makishima, Okamoto et al. 1999, Parks, Blanchard et al. 1999) a également permis de mieux comprendre comment ils régulent les métabolismes lipidique et glucidique. En effet, FXR est un facteur de transcription qui régule l'expression de nombreux gènes dans l'organisme et notamment ceux impliqués dans la régulation du métabolisme (**Figure 18**).

3.2.1 Régulation du métabolisme lipidique :

Plusieurs perturbations du métabolisme lipidique ont été observées chez les souris dépourvues de FXR. En effet, celles-ci souffrent d'une augmentation du cholestérol, des triglycérides et des lipoprotéines pro-athérogènes dans le sang. Ces altérations reflètent clairement le rôle que joue FXR dans la régulation du métabolisme lipidique (Sinal, Tohkin et al. 2000). En effet, l'activation de FXR par les AB diminue les TG et les AG plasmatiques, ainsi que les lipides hépatiques. Ces effets sont assurés par l'induction de l'expression de SHP. Ce dernier réprime l'activité de SREBP-1c, ce qui entraîne une répression de la lipogenèse et une réduction des TG sériques (Watanabe, Houten et al. 2004). De plus, des travaux récents ont démontré que l'induction de SHP en réponse à une stimulation par les AB (*Voir Régulation du cycle entérohépatique des acides biliaires*) réprime également l'activité de SREBP-2 : en effet, Kim et al ont démontré que SHP interagit avec SREBP-2 et bloque son activité transcriptionnelle sur les gènes impliqués dans la cholestérogenèse (Kim, Byun et al. 2015).

Par ailleurs, FXR régule plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines et des TG, notamment celui codant pour le récepteur nucléaire PPAR α . Celui-ci, activé par les AG libres, réduit les TG sériques en stimulant l'expression d'enzymes impliquées dans l'oxydation des AG. Chez l'homme, il a été démontré que les AB stimulent l'expression de PPAR α via FXR (Pineda Torra, Claudel et al. 2003, Claudel, Staels et al. 2005, Watanabe, Horai et al. 2011).

3.2.2 Régulation du métabolisme glucidique :

De nombreuses études in vivo ont démontré le rôle des AB dans la régulation du métabolisme glucidique, notamment par l'activation de FXR. En effet, les souris déficientes

INTRODUCTION

pour FXR développent une hyperglycémie, une résistance à l'insuline et sont intolérantes au glucose. De plus, l'activation de FXR par un agoniste (GW4064) ou par l'acide cholique chez des souris obèses ou diabétiques améliore leur glycémie et leur résistance à l'insuline (Cariou, van Harmelen et al. 2006, Ma, Saha et al. 2006, Zhang, Lee et al. 2006). Ces effets s'expliquent par l'activité stimulatrice de FXR sur la synthèse du glycogène (via l'activation de la voie insuline/AKT) et inhibitrice sur la gluconéogenèse hépatique (Cipriani, Mencarelli et al. 2010, Li, Owsley et al. 2010).

Par ailleurs, les AB régulent également le métabolisme glucidique via le FGF19/15 produit par l'iléon en réponse à la stimulation de FXR. En effet, l'étude du phénotype des souris dépourvues de FGF15 a mis en évidence un taux faible de glycogène hépatique. De plus, la stimulation de ces souris par le glucose provoque une hyperglycémie prolongée par comparaison avec les souris sauvages. Des travaux récents ont montré que le FGF15/19 a un effet de type « insuline » (insulin-like), c'est-à-dire qu'il inhibe la gluconéogenèse et stimule la synthèse du glycogène : en effet, le FGF19 favorise l'activité de l'enzyme glycogène synthase en inhibant sa phosphorylation par l'enzyme glycogène synthase kinase et favorise ainsi la synthèse du glycogène (Potthoff, Boney-Montoya et al. 2011, Potthoff, Kliewer et al. 2012, Schaap 2012).

Parallèlement à leur activité liée à FXR et à FGF15/19, les AB régulent le métabolisme des glucides par l'activation du récepteur membranaire couplé à la protéine G TGR5. Ce dernier est exprimé au niveau des cellules L enteroendocrines intestinales et au niveau des cellules α et β pancréatiques. L'activation du TGR5 intestinal par les AB stimule la sécrétion de GLP-1 qui induit la sécrétion pancréatique de l'insuline et régule la glycémie (Thomas, Gioiello et al. 2009). De plus, des travaux sur des cellules β pancréatiques et des îlots pancréatiques humains et murins ont démontré que l'activation de TGR5 exprimé dans les cellules β pancréatiques, par les AB augmente la sécrétion d'insuline (Kumar, Rajagopal et al. 2012). Par ailleurs, une étude récente a mis en évidence le rôle de TGR5 activé par les AB, au niveau des cellules α pancréatiques, dans la régulation de la glycémie. En effet, en situation hyperglycémique, TGR5 reprogramme les cellules α pancréatiques, en favorisant leur sécrétion de GLP1 au lieu du glucagon. Ceci est dû à une augmentation de l'expression de l'enzyme PC1, induite par TGR5 au niveau des cellules α pancréatiques. Celle-ci clive le pro-glucagon (précurseur commun du glucagon et du GLP1) pour produire du GLP1, qui agit de façon paracrine sur le pancréas en augmentant la sécrétion d'insuline (Kumar, Asgharpour et al. 2016).

III. Pathologies du système digestif

1. Le diabète

1.1 Diabète de type 1 ou insulino-dépendant (DT1) :

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique auto-immune qui résulte de la destruction progressive et sélective du pancréas endocrine (cellules β), provoquant une carence absolue en insuline (**Figure 19**). L'organisme, qui ne peut utiliser le glucose sanguin, puise son énergie dans les lipides par une lipolyse excessive qui peut provoquer une cétogenèse et s'avérer fatale. Le DT1 touche des sujets jeunes, le plus souvent âgés de moins de 20 ans. 10 à 15% des diabétiques sont atteints de DT1 et ils représentent 0.4% de la population générale. C'est la combinaison de facteurs tels que la prédisposition génétique, la dérégulation du système immunitaire et l'exposition à certains facteurs environnementaux qui favorisent le déclenchement du DT1.

1.1.1 La prédisposition génétique :

La susceptibilité génétique pour le développement du DT1 est confirmée. 2 gènes ont été clairement reliés au DT1 : le gène HLA porté par le chromosome 6 et le gène de l'insuline porté par le chromosome 11. En effet, les variant du gène HLA classe II codant HLA-DQ et HLA-DR prédisposent au développement du DT1. Un polymorphisme du gène de l'insuline favorise également le DT1. Cependant, la prédisposition génétique n'est pas le seul facteur induisant le DT1, puisque seulement 30 à 40% des jumeaux monozygotes sont atteints en parallèle par ce diabète. Ceci indique que d'autres facteurs favorisent son développement.

1.1.2 Facteurs environnementaux :

Certains microorganismes sont associés au DT1. Ces pathogènes causent le DT1 soit par infection des cellules pancréatiques causant une cytotoxicité dans les îlots de Langerhans, soit en induisant une réponse auto-immune contre les cellules β pancréatiques. Il a été décrit que l'entérovirus Coxsackie B4 exprime une protéine (P2C) très similaire à l'enzyme glutamique acide décarboxylase des îlots de Langerhans. Son infection induirait une réponse immunitaire co-destructrice des cellules β et de P2C (Varela-Calvino, Sgarbi et al. 2000).

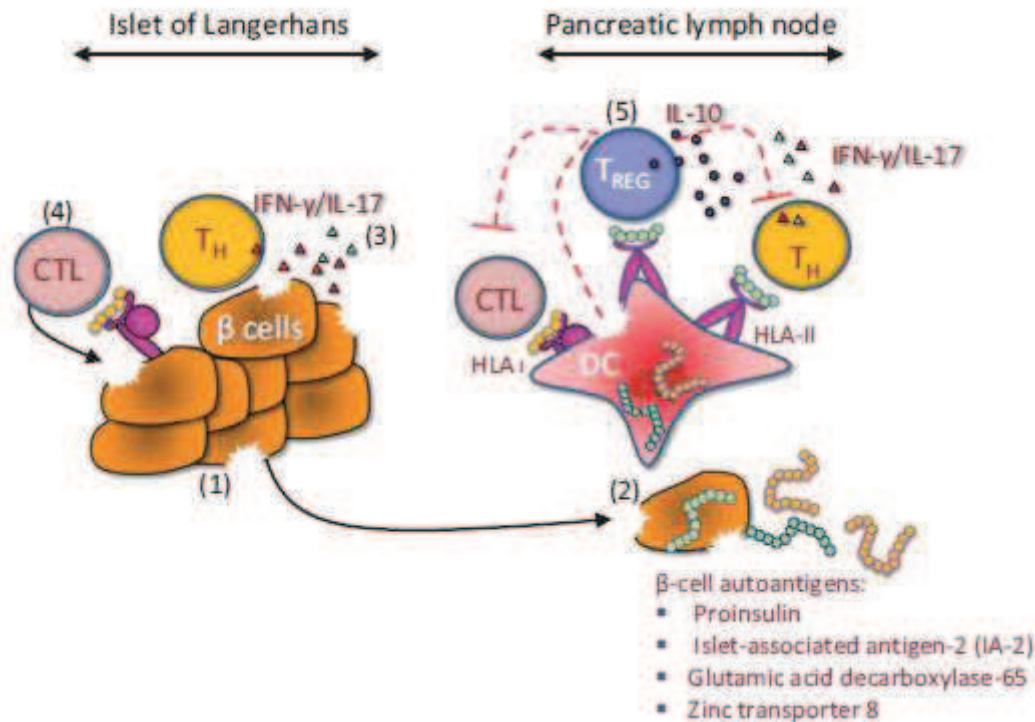


Figure 19 : Mécanisme de l'auto-immunité lors d'un DT1, d'après (Peakman 2013)

(1) Après un processus déclenchant l'auto-immunité, probablement causant des dommages aux cellules β pancréatiques (ex. infection virale), les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes sont activées. (2) Ces cellules présentent les auto-antigènes des cellules β en les complexant aux molécules HLA I ou HLA II dont certains variants favorisent le développement de DT1. La présentation des auto-antigènes aux lymphocytes T CD4(T_H) ou CD8 (CTL) au niveau des ganglions lymphatiques induit leur migration vers les cellules β pancréatiques, (3) où ils induisent des dommages par la sécrétion de cytokines inflammatoires ou par une cytolyse directe via les CTL. (4) La lyse continue crée un cycle d'inflammation et de mort cellulaire. (5) Par ailleurs, les lymphocytes T régulateurs (Treg) sécrétant des cytokines anti-inflammatoires (IL10) et ayant la capacité de tuer les cellules présentatrices des auto-antigènes sont insuffisants et perdent le contrôle de la régulation.

Par ailleurs, certains ingrédients alimentaires ont été reliés au développement du DT1, notamment la caséine bêta et l'albumine contenues dans le lait de vache. Des études épidémiologiques ont indiqué que la fréquence des enfants atteints de DT1 est plus élevée chez ceux nourris plus précocement au lait de vache par rapport à ceux nourris au lait maternel. En effet, la caséine bêta et l'albumine du lait de vache induiraient une réaction immunitaire des lymphocytes T contre le transporteur de glucose pancréatique GLUT2, aboutissant à une destruction des cellules β de Langerhans (Butalia, Kaplan et al. 2016).

1.2 Le diabète de type 2 ou non-insulinodépendant (DT2) :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique provoquée par une perturbation du métabolisme glucidique, qui apparaît progressivement et insidieusement. Selon la Fédération Internationale du Diabète, 415 millions de personnes sont diabétiques dans le monde, dont 90% atteintes de DT2. L'augmentation de l'incidence du DT2 ces dernières années coïncide avec le changement des habitudes alimentaires et la réduction de l'activité physique. Cette maladie se manifeste généralement après 40 ans et elle est diagnostiquée à un âge moyen proche de 65 ans. 6.6% des personnes âgées entre 20-79 ans sont atteintes de DT2 dans le monde (International Federation of Diabetes. 2015).

1.2.1 Les facteurs de risque :

La composante génétique influence clairement le développement du DT2. En effet, le risque de développer un DT2 est de 40% chez un individu ayant 1 parent atteint de DT2, avec un risque plus important quand la mère est atteinte, et de 70% si les 2 parents sont atteints. Par ailleurs, le taux de concordance du DT2 chez les jumeaux monozygotes est de 70%, tandis qu'il n'est que de 20 à 30% chez les jumeaux dizygotes. Plusieurs gènes ont été liés à la susceptibilité de développement du DT2 à ce jour : il s'agit notamment des gènes codant la calpaïne 10 et TCF-4 (Transcription factor 7-like 2).

Malgré l'importance des facteurs génétiques dans le DT2, il est évident que les facteurs environnementaux jouent un rôle clé dans le développement de cette maladie. C'est le changement du mode de vie durant les 50 dernières années (alimentation, sédentarité) qui a initié l'épidémie mondiale du DT2 (Ahlqvist, Ahluwalia et al. 2011).

1.2.2 La physiopathologie du DT2 :

Le principal dysfonctionnement dans le DT2 est l'**insulino-résistance**. Celle-ci se caractérise par une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline en particulier au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux. En effet, l'insuline ne parvient plus à générer un signal efficace pour assurer l'utilisation du glucose par ces tissus, ce qui génère une hyperglycémie.

Le suivi du développement du DT2 a mis en évidence le rôle de l'insulino-résistance et du dysfonctionnement des cellules β pancréatiques dans la physiopathologie de cette maladie. Les études confirment que l'insulino-résistance favorisée par une prédisposition génétique et/ou des facteurs environnementaux, s'établit de façon précoce, quand la glycémie est encore normale. Une fois installée, l'insulino-résistance altère progressivement les cellules sécrétrices d'insuline provoquant le diabète. L'étude de l'histoire naturelle du DT2 décrit un schéma biphasique de la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques : l'hyperinsulinémie, qui est observée dans un premier temps et qui vise à maintenir des valeurs quasi-normales de la glycémie, est suivie d'une baisse du niveau de production d'insuline en raison d'une insuffisance des cellules β pancréatiques. En effet, pour compenser la résistance des tissus à l'insuline, les cellules β pancréatiques produisent davantage d'insuline, ce qui aboutit à leur épuisement : la production d'insuline devient alors insuffisante, le glucose s'accumule dans le sang et peut créer à terme des dommages irréversibles, notamment au niveau des reins, des yeux, du système nerveux, du cœur et des vaisseaux sanguins (Leahy 2005).

2. L'obésité

L'obésité est définie comme une augmentation importante de la masse grasseuse de l'organisme qui altère la santé et réduit l'espérance de vie. Durant les 30 dernières années, la prévalence de l'obésité n'a cessé d'augmenter, devenant ainsi un problème de santé publique (Ng, Fleming et al. 2014). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 35 % des adultes dans le monde sont atteints d'obésité ou de surpoids. L'obésité est à l'origine de plusieurs complications dont le diabète (DT2), l'hypertension, la dyslipidémie, la dépression, certains cancers et les maladies cardiovasculaires. Ainsi l'obésité entraîne le décès d'au moins 2,8 millions personnes chaque année. En France, l'obésité concernait 15 % des adultes en 2012, contre seulement 6,1% en 1980. Son diagnostic passe par le calcul de l'indice de masse

corporelle (IMC) : il s'agit du poids de l'individu (en kg) divisé par le carré de sa taille (en mètres). Selon la classification de l'OMS, un IMC supérieur à 30 est synonyme d'obésité.

2.1 Les causes :

Les origines de l'obésité sont multiples et l'identification des facteurs impliqués dans son développement et son installation est loin d'être achevée. L'augmentation de l'incidence de l'obésité est reliée à différents facteurs environnementaux notamment, l'excès alimentaire, la sédentarité et les facteurs socio-économiques (Misra and Bhardwaj 2014). Cependant, ces facteurs environnementaux ne représentent pas les seules causes de l'obésité et des facteurs héréditaires pourraient rendre compte de différences de susceptibilité individuelle à l'obésité. En effet, l'obésité ou le surpoids des parents est un facteur de risque pour les enfants et un facteur prédictif à l'âge adulte (Danielzik, Langnase et al. 2002, Birbilis, Moschonis et al. 2013). De plus, les jumeaux monozygotes ont plus de similarité dans l'accumulation de la graisse que les jumeaux dizygotes, ce qui indique que le développement de surpoids est influencé par le génotype (Hainer, Stunkard et al. 2001). Plus de 100 gènes sont impliqués dans la régulation du poids chez l'homme, mais récemment, des altérations génétiques augmentant le risque d'obésité de 40 à 70% ont été identifiées (Fleisch, Wright et al. 2012). Les principaux gènes responsables de la forme monogénique de l'obésité codent pour : la leptine, le récepteur de la leptine et la prohormone convertase I (Bouchard 2008).

Par ailleurs, par son rôle primordial dans la régulation du métabolisme, le foie est impliqué dans le développement de l'obésité. En effet, des gènes responsables du métabolisme des lipides, du transport des lipoprotéines et du stockage du glycogène ont été reliés à l'obésité. De plus, le fait que l'obésité soit souvent associée à des dérégulations du métabolisme glucidique, à une insulino-résistance et au DT2 suggère l'implication du foie et de l'insuline dans la physiopathologie de l'obésité. Enfin, un taux bas d'adiponectine, une hormone sécrétée par les adipocytes et impliquée dans la régulation du glucose et l'oxydation des AG, a été associé avec l'augmentation de l'IMC (Dastani, Hivert et al. 2012).

Outre ces facteurs, un mécanisme d'augmentation de l'appétit a été mis en évidence. Beaucoup de malades obèses souffrent d'hyperphagie, malgré leur production normale voire faible de la ghréline (hormone de la faim). En effet, des anticorps dirigés contre la ghréline ont été détectés dans le sang de ces patients : ces anticorps se lient à l'hormone de la faim et la

protège de la dégradation, entraînant ainsi une stimulation persistante de l'appétit (Takagi, Legrand et al. 2013).

2.2 La modulation des acides biliaires : approche thérapeutique pour l'obésité et le DT2 :

L'implication des acides biliaires dans la régulation des métabolismes lipidique et glucidique a suggéré leur utilisation pour le traitement de certaines maladies métaboliques. En effet, des études chez l'homme et la souris ont démontré leur efficacité dans certaines perturbations métaboliques, notamment l'obésité et le DT2.

Liaset *et al* ont démontré que la supplémentation d'un régime riche en graisse en acide cholique augmente la dépense énergétique dans le tissu adipeux et réduit la masse pondérale chez la souris. Cet effet est dû à l'induction de l'enzyme iodothyronine deiodinase 2 par l'acide cholique via l'activation de TGR5 (Liaset, Hao et al. 2011). Par ailleurs, la séquestration des AB par des résines non absorbables utilisée dans le traitement de l'hypercholestérolémie a démontré son efficacité dans la régulation de la glycémie chez les patients atteints de DT2. En effet, des études cliniques randomisées testant des molécules (Cholestyramine, Colesevelam) qui séquestrent les AB dans le traitement du DT2 ont prouvé l'efficacité de cette stratégie thérapeutique dans l'amélioration de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée chez ces patients (Garg and Grundy 1994, Bays, Goldberg et al. 2008). Ainsi, l'US Food and Drug Administration a approuvé en 2008 le Colesevelam pour le traitement de l'hyperglycémie dans le DT2.

3. La stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

La stéatose hépatique non alcoolique regroupe toute augmentation importante de la rétention des triglycérides par le foie, non causée par la consommation d'alcool. Sa complication est caractérisée par une combinaison de lésions des cellules hépatiques et d'une inflammation causant une stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Histologiquement, la NASH est non distinguable de la stéatose hépatique alcoolique. Le foie des patients présente une augmentation des vacuoles de triglycérides, une infiltration des cellules inflammatoires, une nécrose et une fibrose. 10 à 24% de la population générale sont atteints de stéatose hépatique, mais cette pathologie est plus fréquente chez les patients atteints de DT2 (70%) (Dowman, Tomlinson et al. 2010, Hazlehurst, Woods et al. 2016).

3.1 La physiopathologie de la NASH :

La physiopathologie de la NASH n'est pas encore complètement définie. L'accumulation des graisses dans le foie peut être le résultat d'une augmentation de la lipogenèse, une augmentation du relargage des AG par le tissu adipeux et/ou une diminution de l'efflux ou de l'oxydation hépatique des lipides.

Les travaux de Donnelly *et al* ont permis d'établir la contribution relative de chacun de ces processus dans la physiopathologie de la NASH. Leurs résultats indiquent que l'accumulation de 60% des TG dans le foie a pour origine l'efflux d'AG du tissu adipeux, 26% proviennent de la lipogenèse de novo et 15% sont d'origine alimentaire (Donnelly, Smith *et al.* 2005).

L'insulino-résistance hépatique et extra-hépatique joue un rôle clé dans le développement de la NASH. D'une part, l'hyperinsulinémie associée à l'insulino-résistance va: (i) augmenter la lipogenèse de novo hépatique en induisant SREBP-1c le régulateur principal des gènes impliqués dans la lipogenèse (*voir SREBPs, facteurs de régulation majeurs du métabolisme lipidique*), (ii) inhiber l'oxydation des AG dans les hépatocytes. D'autre part, l'insulino-résistance diminuera la capacité de l'insuline à inhiber la lipolyse au niveau du tissu adipeux.

Ces perturbations métaboliques contribuent au développement d'une stéatose hépatique. Celle-ci est caractérisée par une lipotoxicité à l'origine d'un stress oxydant et d'une réaction inflammatoire chronique contribuant à la complication de la pathologie : la stéatose hépatique évolue vers la NASH qui peut générer une fibrose, voire une cirrhose hépatique (Dowman, Tomlinson *et al.* 2010, Hazlehurst, Woods *et al.* 2016).

4. La lithiase biliaire

La lithiase biliaire est la pathologie la plus fréquente de la vésicule biliaire, avec une prévalence d'environ 10-20% de la population dans les pays industrialisés (Lammert and Sauerbruch 2005).

Les lithiases biliaires existent sous 3 formes différentes :

- **Les lithiases noires** : formées principalement de bilirubine polymérisée et de sels de calcium. Elles sont retrouvées chez des patients atteints d'hémolyse ou de cirrhose hépatiques.

INTRODUCTION

- **Les lithiases brunes** : constituées de pigments biliaires, de sels de calcium et de mucus. Celles-ci sont plus fréquentes dans les pays orientaux et sont souvent associées à une infection des canaux biliaires.
- **Les lithiases riches en cholestérol** : leur poids est formé de 70 à 90% de cholestérol. C'est la forme la plus fréquente des lithiases biliaires.

La majorité (80-90%) des lithiases biliaires sont sous la forme riche en cholestérol. Cette forme est causée par 3 mécanismes physiopathologiques ([Marschall and Einarsson 2007](#)) :

- **La saturation de la bile en cholestérol**: le cholestérol insoluble en milieu aqueux est solubilisé dans la bile grâce aux micelles formées d'AB et de phospholipides. La principale cause de la saturation de la bile en cholestérol est reliée à son hypersécrétion. Celle-ci est due à des altérations dans le métabolisme du cholestérol (surabsorption hépatique, augmentation de la synthèse de novo ou diminution de sa conversion en acides biliaires).
- **Une hypomotilité de la vésicule biliaire** : la saturation de la bile en cholestérol est également retrouvée chez les personnes saines. Les cristaux ainsi formés sont évacués de la vésicule biliaire lors de sa contraction postprandiale. Chez les patients atteints de lithiase biliaire, la contraction de la vésicule biliaire est altérée. En effet, le traitement de patients atteints d'acromégalie par un médicament qui diminue la sécrétion postprandiale de CCK, augmente le risque de développement de lithiase biliaire chez ces patients.
- **La baisse de dégradation des mucines** : secrétées par les cellules épithéliales de la vésicule biliaire pour former le mucus, les mucines favorisent la formation de cristaux de cholestérol. En effet, les patients atteints de lithiase biliaire ont une diminution de 25-50% de l'activité de leurs protéases lysosomales (cathepsines B, D, L) responsables de la lyse des mucines.

5. Le cancer colorectal

5.1 Les données épidémiologiques :

Le cancer colorectal (CCR) regroupe les cancers du côlon (~2/3 des cas) et du rectum. Il s'agit du 2^{ème} et du 3^{ème} cancer le plus fréquent au monde chez les femmes et les hommes respectivement (IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Il représente 9,7% des cancers diagnostiqués dans la population générale. Des variations géographiques de l'incidence du CCR ont été observées, avec un taux important dans les pays développés. Par exemple, l'Australie a une incidence 10 fois plus importante que les pays de l'Afrique de l'Ouest ([International Agency For Research On Cancer. 2014](#)).

Les études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque pour les CCR. Il s'agit de :

- **L'âge :** 90% des nouveaux cas sont âgés de plus de 50 ans, avec un âge médian au moment du diagnostic de 72 ans ([North American Association of Central Cancer Registries. 2012](#)).
- **L'hérédité :** même si la plupart des CCR sont dits sporadiques (~95% des cas), les individus ayant une histoire familiale de CCR ont un risque 2 fois plus élevé. En outre, il existe des formes familiales associées à des altérations génétiques définies : ainsi, chez les patients atteints de la polypose adénomateuse familiale (~1% des cas) et présentant des mutations du gène suppresseur de tumeur *APC*, le risque de développer un CCR est proche de 100% à 45 ans ([Petersen, Slack et al. 1991, Tuohy, Rowe et al. 2014](#)).
- **Le mode de vie :** la sédentarité, le régime alimentaire dit occidental (trop riche en calories, viande rouge, graisses animales), le tabac et l'alcool augmentent le risque de développer un CCR (www.e-cancer.fr).
- **Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :** la rectocolite hémorragique, et dans une moindre mesure la maladie de Crohn, augmentent le risque de développer un CCR. Ce risque est lié à la durée et à l'étendue de la maladie : par exemple, pour la rectocolite hémorragique, il augmente de 1% par an à partir de 10 ans post-diagnostic (www.e-cancer.fr).

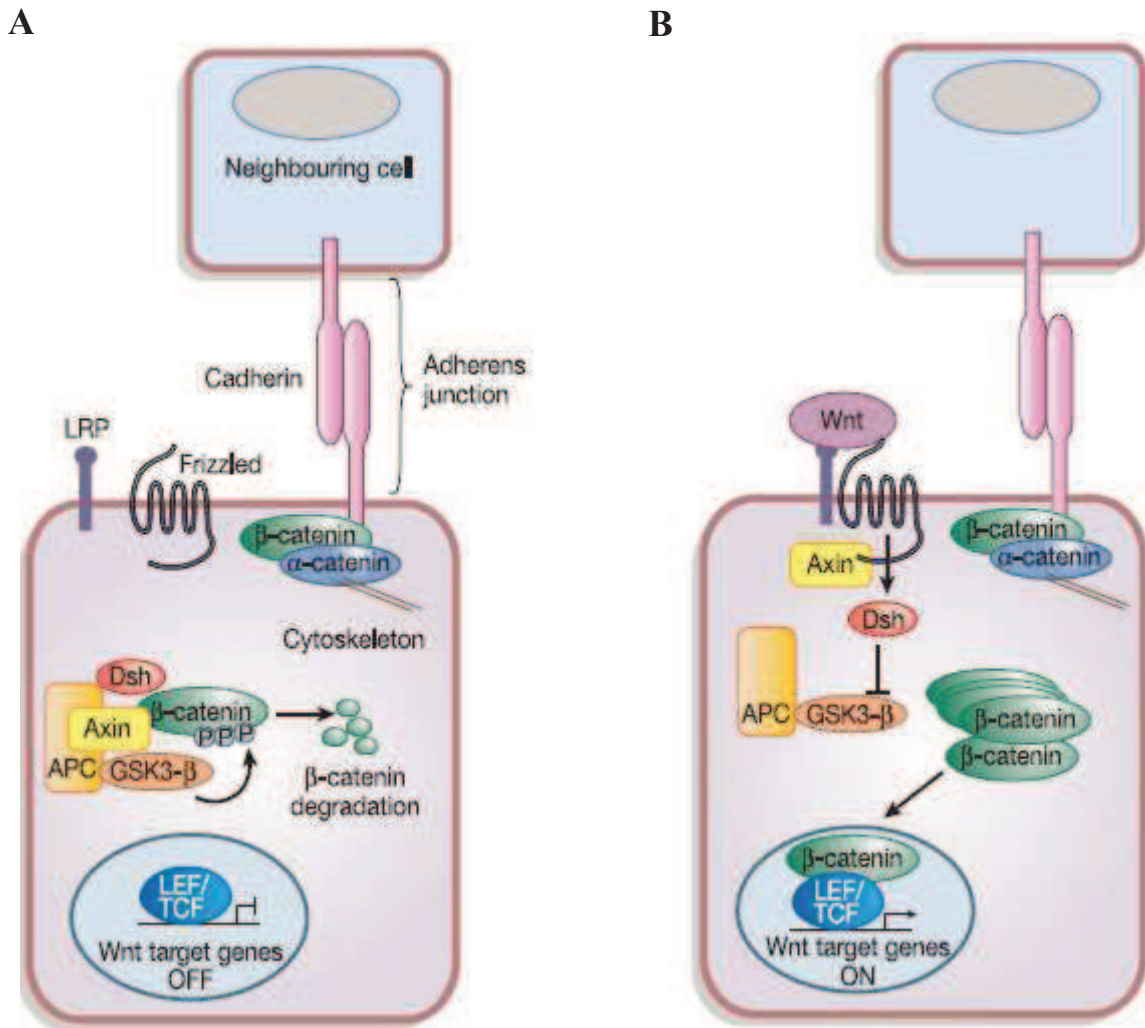


Figure 20 : Représentation schématique de la voie Wnt canonique, d'après (Reya and Clevers 2005)

(A) En absence de signal de type Wnt, la β -caténine cytoplasmique est prise en charge par un complexe de destruction comprenant notamment Axin, APC et la kinase GSK3, ce qui conduit à sa phosphorylation par cette dernière et à sa dégradation par le protéasome.

(B) L'interaction de la protéine Wnt avec son récepteur Frizzled inhibe le complexe de destruction, ce qui stabilise la β -caténine cytoplasmique et permet sa translocation dans le noyau. Là, elle se lie aux facteurs de transcription TCF/LEF, ce qui active la transcription des gènes cibles de la voie Wnt.

5.2 Les caractéristiques cellulaires et moléculaires :

La plupart des CCR sont des adénocarcinomes (~90% des cas). Généralement pour le cancer du côlon, des tumeurs bénignes (les polypes ou adénomes) grossissent et deviennent de plus en plus dysplasiques. Elles sont considérées comme malignes lorsque les cellules tumorales franchissent la lame basale et atteignent le chorion. Cette extension locale à travers la paroi colique peut s'accompagner d'une extension à distance vers les ganglions lymphatiques ou d'autres organes (notamment le foie) pour former des métastases dès que les cellules tumorales atteignent la musculaire-muqueuse.

La transformation tumorale des cellules de la muqueuse épithéliale s'accompagne de modifications de leur prolifération, survie, polarité, adhésion et potentiel migratoire. Au niveau moléculaire, trois mécanismes majeurs sont associés à ces modifications :

- **L'instabilité chromosomique (CIN)** : elle se caractérise par des anomalies du caryotype (aneuploïdie, perte d'hétérozygotie) et une accumulation clonale d'altérations génétiques dans des oncogènes (par exemple *K-RAS*) ou des gènes suppresseurs de tumeurs (par exemple *APC*). La CIN est l'altération qui survient le plus fréquemment dans les CCR sporadiques.
- **L'instabilité des microsatellites (MSI)** : il s'agit de mutations ou épimutations de gènes responsables de la réparation de l'ADN, provoquant des altérations dans les séquences nucléotidiques répétées de l'ADN. 10 à 15% des CCR sporadiques présentent un phénotype MSI, souvent dû à la méthylation de la MLH1.
- **L'instabilité génétique (CpG island methylator phenotype - CIMP)** : elle se caractérise par une méthylation des îlots CpG de l'ADN qui cause une modification de la transcription des gènes. Ce type de CCR est plus fréquent chez les femmes et est souvent associé à une mutation du gène BRAF ([Gonzalez-Pons and Cruz-Correa 2015](#)).

5.3 La voie Wnt dans les tumeurs du côlon :

La grande majorité des tumeurs du côlon (>70% des cas) présente une activation constitutive de la voie de signalisation Wnt canonique (**Figure 20**).

La voie de signalisation Wnt est primordiale pour l'homéostasie intestinale, notamment car elle est nécessaire au maintien des cellules souches intestinales et à la prolifération de leurs cellules filles progénitrices. L'acteur central de cette voie est la β -caténine cytoplasmique, dont

INTRODUCTION

l'activité est régulée par un complexe de destruction. En effet, lorsque la voie Wnt est inactive 2 protéines du complexe de destruction, APC et AXIN, se lient à la β -caténine et induisent la phosphorylation de sa partie N-terminale par les kinases CKI et GSK-3 du complexe. Cette phosphorylation entraîne la poly-ubiquitination de la β -caténine et sa dégradation par le protéasome. Dans certaines situations physiologiques (développement de l'intestin, réparation et renouvellement de la muqueuse intestinale), la voie Wnt est activée par la liaison de la protéine Wnt à son récepteur Frizzled. Ceci entraîne l'inhibition des kinases du complexe de destruction, l'accumulation de la β -caténine et sa translocation dans le noyau. Là, elle se lie à des facteurs de transcription de la famille TCF/LEF, ce qui les libère de co-répresseurs et active la transcription des gènes cibles de la voie Wnt, notamment les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire ou le maintien des cellules souches (Myc, Cyclin D1, LGR5...) (Reya and Clevers 2005).

L'activation constitutive de la voie Wnt dans les tumeurs du côlon s'explique au niveau moléculaire par la mutation de gènes impliqués dans cette voie : il s'agit généralement du gène *APC* (formes sporadiques et formes familiales de type polypose adénomateuse familiale), mais des mutations ont également été décrites pour le gène *CTNNB1* qui code pour la β -caténine. En effet, 90% des CCR présentent des mutations au niveau des gènes *APC* ou *CTNNB1*. Dans tous les cas, ces mutations mènent au minimum à une augmentation de l'activité transcriptionnelle de la β -caténine, augmentant ainsi l'expression de gènes impliqués dans des processus cellulaires favorisant la progression tumorale. Ainsi, une stabilisation de la β -caténine augmente la prolifération cellulaire en stimulant la transcription de gènes tels que *Myc1* et *Cyclin D1*. De plus, l'activation constitutive de la voie Wnt conduit à l'émergence de cellules souches cancéreuses. L'augmentation de l'activité transcriptionnelle de la β -caténine est également un facteur favorisant l'EMT tumorale. Il s'agit d'un processus de génération d'une forme de cellules mésenchymateuses à capacité invasive à partir de cellules épithéliales. En effet, l'augmentation anormale de l'activité transcriptionnelle de la β -caténine induit la transcription de LEF1, un facteur de transcription qui n'est pas exprimé dans le côlon sain et qui est impliqué dans l'initiation du processus d'EMT (Sawa, Masuda et al. 2016, Santiago, Daniels et al. 2017).

L'altération d'autres gènes favorisant la carcinogénèse, notamment la mutation des oncogènes comme KRAS et BRAF ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur tels que SMAD4 et SMAD2, entraîne le développement d'un carcinome invasif (Marmol, Sanchez-de-Diego et al. 2017).

Chapitre 2: Les cadhérines

I. La superfamille des Cadhérines

Les membres de la superfamille des cadhérines sont des glycoprotéines qui assurent le contact et la communication entre les cellules. Ce sont des protéines transmembranaires, ayant une partie extracellulaire constituée de domaines cadhérines (EC : extracellular cadherin). Il s'agit d'un motif conservé d'environ 110 acides aminés qui forme la surface intermoléculaire responsable de la liaison entre les cellules. En effet, les cadhérines agissent généralement comme des récepteurs transmembranaires qui assurent l'adhésion entre les cellules voisines. Ceci s'effectue grâce aux interactions entre leurs domaines extracellulaires (domaines EC), situés aux membranes de cellules adjacentes. Ces liaisons se font de façon homotypique ou hétérotypique, elles sont calcium-dépendantes et sont souvent cruciales pour la stabilité des tissus et pour la signalisation cellulaire. Cependant, certains membres de la superfamille des cadhérines ne sont pas décrits comme des molécules d'adhésion.

1. Les différents types de cadhérines

Selon leurs structures et leurs origines phylogénétiques, les cadhérines sont regroupées dans plusieurs familles (**Figure 21**) : les cadhérines classiques (type I et II) qui sont les composants majeurs des jonctions adhésives intercellulaires, les cadhérines desmosomales (desmocollines et desmogléines), les protocadhérines et les cadhérines atypiques.

1.1 Les cadhérines classiques de types I et II :

Cette famille regroupe plusieurs cadhérines dont la E-cadhérine et la R-cadhérine exprimées dans toutes les cellules épithéliales, la N-cadhérine détectée au niveau des cellules mésenchymateuses et la VE-cadhérine exprimée par les cellules endothéliales. Ces cadhérines ont une partie extracellulaire homologue formée de 5 domaines cadhérines désignés communément de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale : EC1 à EC5 (**Figure 21**). Ces derniers sont responsables de liaisons homotypiques calcium-dépendantes. En effet, leur conformation est stable uniquement en présence de calcium. C'est la liaison spécifique du

INTRODUCTION

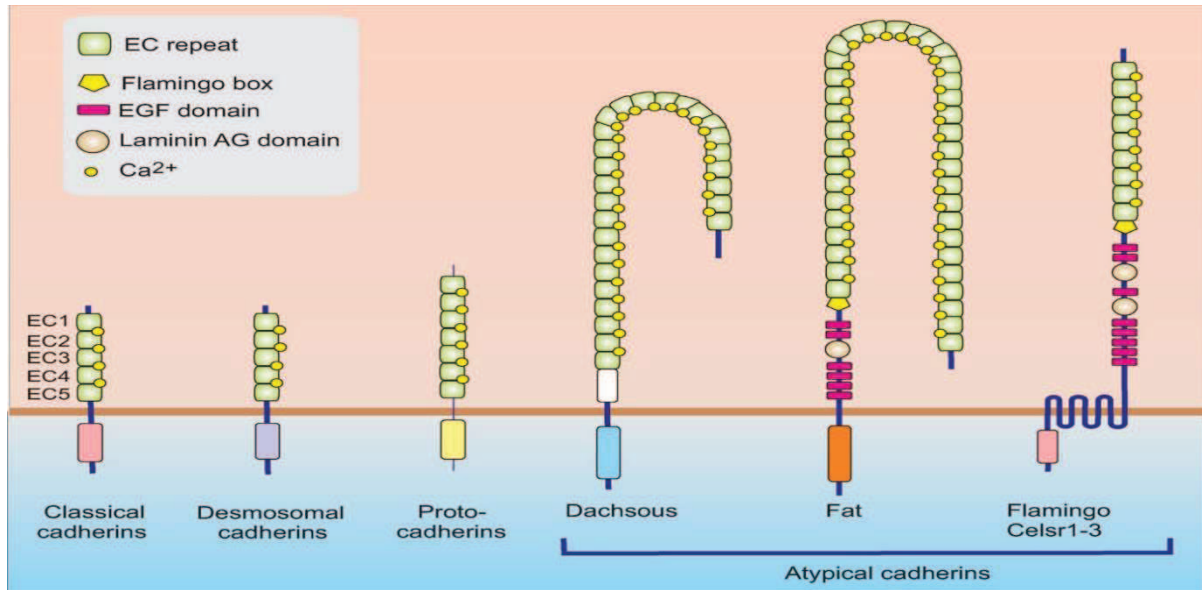


Figure 21: Représentation schématique des différents membres de la superfamille des cadhérines, adapté de (www.cellsignalingbiology.org)

Les cadhérines classiques et desmosomales possèdent 5 domaines cadhérines extracellulaires (EC), mais ont des domaines cytoplasmiques complètement différents, les protocadhérines ont un nombre variable d'EC, les cadhérines atypiques comme la cadhérine Flamingo à 7 domaines transmembranaires, ont des domaines EC mais ne partagent aucune autre caractéristique structurale avec les autres familles de cadhérines.

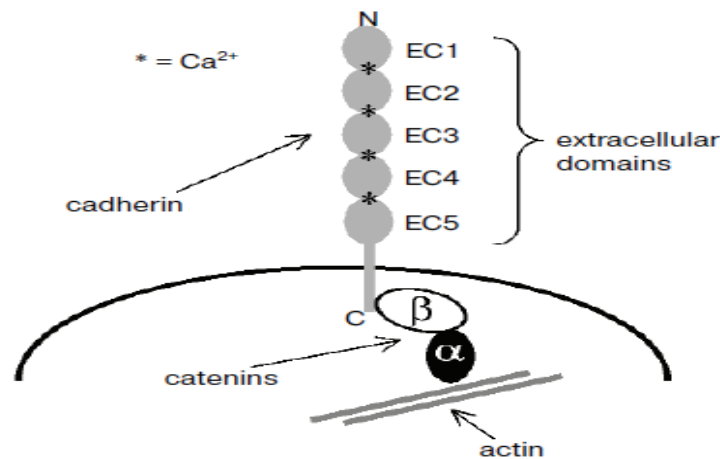


Figure 22: Structure des cadhérines classiques et interaction de leur domaine cytoplasmique, d'après (Ivanov, Philippova et al. 2001)

Les cadhérines classiques possèdent à leur extrémité N-terminale 5 domaines cadhérine extracellulaires (EC). Leur extrémité C-terminale se lie aux caténines cytoplasmiques α/β -caténine qui servent d'intermédiaires entre les cadhérines et les filaments d'actine. Ce complexe cadhérine-caténine est primordial pour une jonction cellule-cellule stable.

calcium à son site de fixation situé entre chaque paire de domaine cadhérine successif qui permet leur fonction adhésive (Nagar, Overduin et al. 1996).

Par ailleurs, le domaine cytoplasmique des cadhérines classiques se lie aux caténines cytoplasmiques notamment la β -caténine (**Figure 22**). Celles-ci servent d'intermédiaires entre les cadhérines et les filaments d'actine. Ce complexe cadhérine-caténine est primordial pour une jonction cellule-cellule stable (Rimm, Koslov et al. 1995).

Les cadhérines de type I diffèrent des cadhérines de type II par leur domaine EC1. Ce dernier possède un seul résidu tryptophane chez les cadhérines de type I, alors qu'il en a 2 dans celles de type II (Nelson 2008). Ce domaine joue un rôle important dans l'interaction homotypique puisqu'il permet la reconnaissance entre les 2 cadhérines qui interagissent. En effet, il a été démontré que des cellules exprimant une E-cadhérine chimérique dont le domaine EC1 a été remplacé par celui de la P-cadhérine ne reconnaissent pas des cellules exprimant une E-cadhérine sauvage et interagissent avec les cellules qui expriment la P-cadhérine (Nose, Tsuji et al. 1990).

Enfin, certaines cadhérines classiques sont capables d'interagir avec d'autres protéines. En particulier, la E-cadhérine et la N-cadhérine qui interagissent avec l'intégrine $\alpha E\beta 7$ et le récepteur du FGF (Fibroblast Growth Factor) respectivement (Cepek, Shaw et al. 1994, Williams, Furness et al. 1994).

1.2 Les cadhérines desmosomales :

Il s'agit des cadhérines localisées spécifiquement au niveau de jonctions d'ancrage de type desmosome. Celles-ci génèrent une adhésion intercellulaire forte et sont particulièrement présentes dans les tissus soumis à un stress mécanique important comme la peau ou le cœur.

Comme les cadhérines classiques, les cadhérines desmosomales possèdent 5 domaines cadhérine au niveau de leur partie extracellulaire. Les gènes des cadhérines desmosomales sont regroupés sur le chromosome 18 : ils codent pour 4 desmoglénines (DSG1-4) et 3 desmocollines (DSC 1-3). Celles-ci interagissent uniquement entre elles de manière hétérotypique. Au niveau intracellulaire, elles se lient aux protéines plakoglobine (paralogue de la β -caténine) et plakophiline (paralogue de la p120-catenine). Ces dernières recrutent la desmoplakine qui fixe les filaments intermédiaires du cytosquelette et renforce ainsi la résistance du desmosome aux tensions (Hatzfeld, Haffner et al. 2000, Garrod, Merritt et al. 2002, Dusek and Attardi 2011).

Les cadhérines desmosomales ont un rôle crucial dans la formation et l'organisation des tissus. En effet, des altérations de leur expression sont responsables de défauts dans la morphogenèse chez l'homme et chez la souris. Ainsi, la mutation du gène codant DSG4 cause une altération de la différenciation des follicules pileux. De même, les souris déficientes pour DSG2 ne sont pas viables (Eshkind, Tian et al. 2002, Kljuic, Bazzi et al. 2003).

1.3 Les protocadhérines (PCDH) :

Il s'agit de la famille la plus importante et elle comprend 2 sous-familles qui diffèrent par leur éventuel regroupement sous forme de clusters au niveau du génome. Ainsi, chez l'homme, le chromosome 5q31 code 53 protocadhérines exprimées majoritairement au niveau du système nerveux et regroupées en 3 clusters : α -PCDH, β -PCDH et γ -PCDH. D'autres protocadhérines (δ -PCDH) sont codées par des gènes non regroupés en clusters (van Roy 2014).

Les protocadhérines ont 6 à 7 domaines cadhérine dans leur partie extracellulaire (**Figure 21**), mais ceux-ci sont différents de ceux des cadhérines classiques. Contrairement aux cadhérines classiques dont le domaine cytoplasmique est relativement conservé, les protocadhérines ont une région intracellulaire de séquence différente entre les différents membres et de celle des cadhérines classiques. Les protocadhérines forment entre elles des liaisons homotypiques calcium-dépendantes assez fragiles qui ne semblent pas être impliquées dans l'adhésion cellule-cellule, mais plutôt dans d'autres fonctions comme la transduction du signal (Shimotoyodome, Fukuoka et al. 2009).

1.4 Les cadhérines atypiques ou apparentées aux cadhérines (CDHR) :

Cette famille est composée de protéines apparentées aux cadhérines qui sont phylogénétiquement distinctes des 3 autres familles de cadhérines, mais possèdent au minimum 2 domaines cadhérines, assez différents de ceux des cadhérines classiques, dans leur région extracellulaire. Il s'agit de la famille la plus hétérogène, regroupant des protéines de structures et de fonctions distinctes. Par exemple, la calsynténine a seulement 2 domaines EC et est localisée au niveau des membranes postsynaptiques du système nerveux où elle intervient dans la signalisation du calcium au niveau des synapses nerveuses (Cheng, Zhou et al. 2006). Par contre, les cadhérines atypiques de type FAT et DACHSOUS, qui interagissent entre elles, ont 34 et 27 domaines EC respectivement et sont primordiales pour la polarisation tissulaire (Hulpiau, Gul et al. 2013, Sharma and McNeill 2013). Quant à CDHR23 et CDHR15, ayant respectivement 29 et 11 EC, elles interagissent au niveau des stéréocils de l'oreille interne et

interviennent dans l'ouïe : des mutations de ces gènes entraînent des surdités (Araya-Secchi, Neel et al. 2016).

2. Cadhérines et cancer

La capacité des cellules tumorales à croître de façon incontrôlée, migrer, envahir les tissus environnants et métastaser est souvent associée à la perturbation des interactions cellules-cellules assurées par les cadhérines. En effet, outre le maintien des jonctions cellulaires, les interactions entre cadhérines affectent des voies de signalisation cellulaires régulant la croissance, la polarité et la migration des cellules (van Roy 2014).

L'E-cadhérine est la cadhérine la plus étudiée dans le contexte du cancer. L'E-cadhérine est considéré comme un suppresseur de tumeurs et plusieurs mécanismes conduisant à sa perte d'activité dans les cellules tumorales ont été décrits. En effet, des mutations du gène *CDH1* codant l'E-cadhérine ont été identifiées chez des patients atteints de cancer gastrique diffus héréditaire (Pinheiro, Bordeira-Carrico et al. 2010). Dans les carcinomes lobulaires du sein, la perte de l'hétérozygotie au niveau du chromosome 16q22.1 codant l'E-cadhérine est fréquente (Bex and Van Roy 2001). Dans d'autres types de cancers (carcinome hépatocellulaire, carcinome cellulaire squameux de la peau, du cou, de l'œsophage, mélanome, cancer des poumons), il s'agit d'une perte d'expression de l'E-cadhérine par hyperméthylation de son promoteur ou dégradation accrue suite à la perte de l'expression de la caténine p120 (Winter, Ting et al. 2008, Liu, Wang et al. 2009). La perte de l'E-cadhérine est souvent associée à une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Ce processus est essentiel à différents processus développementaux durant l'embryogenèse et à la réparation tissulaire chez l'adulte, mais sa présence dans les tissus épithéliaux matures est un facteur favorisant la progression tumorale. L'EMT tumorale est caractérisée par une perte de l'adhésion cellulaire et la transformation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses à capacité migratoire et invasive. Ceci est dû à la suppression de l'expression de l'E-cadhérine et à son remplacement par d'autres types de cadhérines notamment la N-cadhérine (Kourtidis, Lu et al. 2017).

L'E-cadhérine, qui interagit avec la β -caténine au niveau des jonctions adhérentes, est également impliquée dans la régulation de la voie Wnt, mais l'impact de sa perte d'expression dépend du contexte. En effet, en présence d'un système intact de dégradation de la β -caténine (voir *La voie Wnt dans les tumeurs du côlon*), elle est insuffisante pour induire une localisation nucléaire de celle-ci. Par contre, l'augmentation de l'expression de l'E-cadhérine associée à un

système de dégradation de la β -caténine perturbé, permet d'éviter la localisation nucléaire de la β -caténine et contrecarre sa signalisation pro-tumorale (Huels, Ridgway et al. 2015). Ainsi, la perte des fonctions d'APC dans le cancer du côlon suivie de la perte de l'E-cadhérine favorise la transition des adénomes en carcinomes associée à une propagation métastatique.

D'autres cadhérines ont également été étudiées dans les cancers. CDH11, une cadhérine classique de type 2 appelée également ostéoblaste cadhérine (OB-cadhérine), est exprimée dans les tissus dérivant du mésoderme. Elle est induite dans les stromas tumoraux des cancers de la prostate de bas grade, et dans les cellules cancéreuses stromales et épithéliales dans les cancers de la prostate de haut grade. De plus, son expression est particulièrement importante dans les métastases du cancer de la prostate dans l'os.

CDH13, une cadhérine desmosomale dépourvue de domaines transmembranaire et cytoplasmique, a été également étudiée dans les cancers. Elle a un rôle de suppresseur de tumeurs et la diminution de son expression augmente la prolifération, la migration et l'invasion de nombreux types de cellules tumorales (van Roy 2014).

Enfin, la cadhérine atypique CDHR2 est diminuée dans le carcinome hépatocellulaire. De plus celle-ci inhibe la formation de colonies par des cellules cancéreuses coliques, *in vitro* en inhibant l'activité transcriptionnelle de la β -caténine (Ose, Yanagawa et al. 2009).

3. Cadhérines et métabolisme

Les cadhérines sont principalement considérées comme des molécules d'adhésion cruciales pour l'intégrité des tissus, mais il existe quelques études qui montrent que les cadhérines peuvent jouer des fonctions diverses, notamment dans la régulation du métabolisme.

Récemment, des polymorphismes du gène codant la cadhérine desmosomale CDH13 ont été décrits chez des individus présentant des perturbations importantes du métabolisme (Kitamoto, Kitamoto et al. 2016). Ces polymorphismes augmentent l'expression de CDH13 et lui permettent d'interférer avec la fonction de l'adiponectine. Or, un taux trop bas de cette cytokine sécrétée par les adipocytes est associé au développement de l'obésité et du diabète (Philippova, Joshi et al. 2009). CDH13 entrerait en compétition avec les récepteurs de l'adiponectine et diminuerait ainsi son activité de régulation du métabolisme lipidique et glucidique.

Par ailleurs, la cadhérine atypique FAT a été récemment décrite comme impliquée dans la régulation du métabolisme. En effet, sa partie intracellulaire est clivée et le fragment ainsi libéré est transloqué dans la mitochondrie où il peut interagir avec les protéines de la chaîne mitochondriale de transport des électrons primordiale pour la production cellulaire d'ATP. La perte de la cadhérine atypique FAT altère l'activité mitochondriale et perturbe le métabolisme cellulaire en favorisant la glycolyse comme source énergétique cellulaire (Sing, Tsatskis et al. 2014).

II. La cadhérine atypique MUCDHL

1. Structure de MUCDHL

Nommée également *CDHR5* ou *μ -protocadhérine*, *MUCDHL* est un gène apparenté aux cadhérines encore peu connu. Il est localisé sur le chromosome 11 chez l'homme et le chromosome 7 chez la souris. Il subit un épissage alternatif qui génère au moins 2 isoformes distinctes : une isoforme longue (MUCDHL L) formée de 845 acides aminés et une isoforme plus courte (MUCDHL M) constituée de 651 acides aminés. Ces 2 isoformes sont identiques à l'exception d'un motif répété en tandem de type mucine (31 acides aminés riche en prolines, thréonines et sérines) qui est présent uniquement dans la région extracellulaire de MUCDHL L (**Figure 23**). La région extracellulaire des 2 isoformes comporte 4 sites de fixation du calcium homologues à ceux des autres cadhérines et 4 domaines cadhérines. Elle est suivie d'un domaine transmembranaire unique et d'une région cytoplasmique comportant une zone riche en prolines pouvant interagir avec des protéines à domaine SH3, un site (Ser-Gly-Lys) phosphorylable et un motif de liaison aux protéines à domaine PDZ.

MUCDHL est une cadhérine atypique, ayant une structure très particulière. En effet, ses domaines EC sont similaires entre eux, mais différents de ceux des autres cadhérines. De plus, sa partie intracellulaire est complètement distincte de celle des autres membres de la superfamille des cadhérines à l'exception des protéines FAT et CDHR2 qui expriment

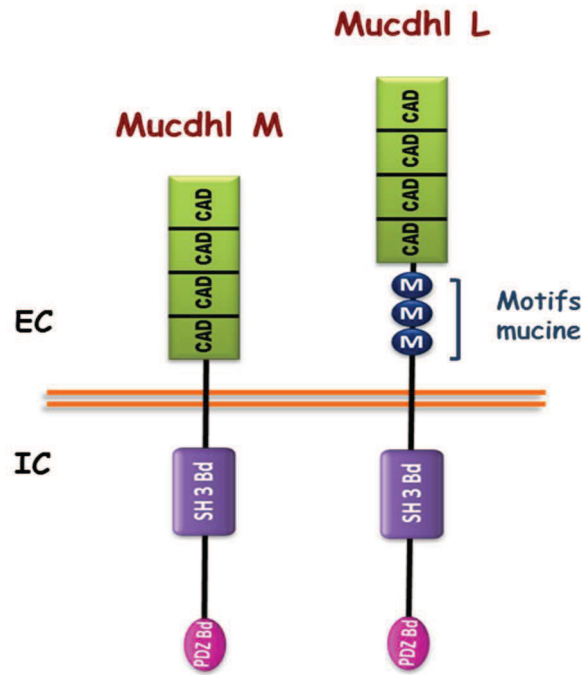


Figure 23 : Représentation schématique des 2 isoformes de Mucdhl, d’après (Moulton, Crandall et al. 2004)

Les 2 isoformes de Mucdhl sont des protéines à un seul domaine transmembranaire. Elles ont une région C-terminale intracellulaire identique, présentant une zone riche en prolines capable d’interagir avec des protéines à domaine SH3 (SH3 BD) et un domaine de liaison aux protéines PDZ (PDZ BD). Les régions N-terminales possèdent 4 domaines cadhérine et sont identiques à l’exception des motifs mucine (M) présents uniquement chez l’isoforme Mucdhl L.

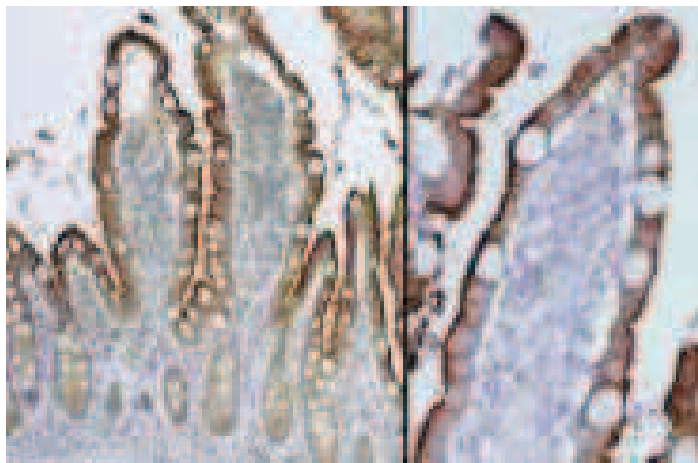


Figure 24 : Expression de Mucdhl au niveau de l’iléon de souris, d’après (Hinkel, Duluc et al. 2012)

Mucdhl est exprimée par les cellules différenciées de l’intestin et est majoritairement localisé à leur niveau apical.

également un domaine de fixation aux protéines à domaine PDZ (Goldberg, Wei et al. 2002, Moulton, Crandall et al. 2004, Hinkel, Duluc et al. 2012).

2. Expression physiopathologique et régulation de MUCDHL

Moulton *et al* avaient initialement isolé l'ADNc de *Mucdhl* à partir d'une lignée de cellules pancréatiques de rat AR42J, mais l'expression au niveau du pancréas murin ou humain n'a pas été confirmée par la suite (Moulton, Crandall et al. 2004). L'analyse du profil d'expression de *Mucdhl* par Northern blot ou PCR suggère une expression assez restreinte qui s'effectue principalement dans le foie, le rein et l'intestin (Goldberg, Peshkovsky et al. 2000, Moulton, Crandall et al. 2004). Au niveau de l'intestin, cette expression est détectée à partir de E16,5 chez l'embryon murin, ce qui coïncide avec la cytodifférenciation des cellules intestinales (Hinkel, Duluc et al. 2012).

De manière inattendue pour une cadhérine, que ce soit dans le rein ou dans l'intestin, MUCDHL est non seulement localisée au niveau latéral, mais également au pôle apical des cellules. En effet, MUCDHL est localisée dans les microvillosités des tubules contournés proximaux rénaux (Goldberg, Peshkovsky et al. 2000, Goldberg, Wei et al. 2002). De manière analogue, MUCDHL est principalement localisée au niveau des microvillosités de la bordure en brosse intestinale (Figure 24). Il a été montré que la localisation apicale de MUCDHL dépend de sa région extracellulaire : en effet, la délétion de cette région entraîne une localisation latérale (Goldberg, Wei et al. 2002). En outre, la localisation apicale dans les cellules intestinales semble dépendre du degré de polarisation et de différenciation des cellules (Goldberg, Wei et al. 2002, Moulton, Crandall et al. 2004, Knowles, Weis et al. 2015).

À ce jour, le seul régulateur direct bien établi de l'expression de MUCDHL dans l'intestin est CDX2. Il s'agit d'un facteur de transcription homéotique qui joue un rôle majeur dans le développement et l'homéostasie de l'épithélium intestinal. Le niveau d'expression de *Mucdhl* est diminué dans des conditions physiopathologiques caractérisées par une baisse de CDX2, comme les hétérotopies péricæcales des souris *Cdx2^{+/-}*, des tumeurs coliques ayant perdu l'expression de *Cdx2* ou l'iléon d'embryons murins dans lesquels *Cdx2* a été inactivé génétiquement dans l'endoderme (Gao, White et al. 2009, Hinkel, Duluc et al. 2012). De même, la suppression de l'expression de CDX2 par interférence à l'ARN dans des cellules intestinales diminue clairement l'expression de *MUCDHL* (Hinkel, Duluc et al. 2012). Il a été montré par l'équipe via des expériences d'immunoprécipitation de chromatine (ChIP) et de gènes

rapporteurs que la stimulation par CDX2 nécessite 2 sites de liaison au sein du promoteur de *MUCDHL*. Toutefois, les expériences menées par Hinkel *et al* indiquent également que l'expression de *MUCDHL* n'est pas en concordance parfaite avec celle de CDX2 : CDX2 est exprimée plus précocement au cours du développement embryonnaire et de manière plus large dans l'épithélium intestinal que *MUCDHL*. En outre, la surexpression de CDX2 dans les cellules HCT116, SW480 et HEK293 stimule l'expression de *MUCDHL* avec une intensité différente selon la lignée cellulaire utilisée (Hinkel, Duluc *et al.* 2012). Ces résultats suggèrent que d'autres facteurs de transcription seraient impliqués dans la régulation de l'expression de *MUCDHL*, notamment HNF4 α et PPAR γ (Bersuder *et al.*, en préparation).

De façon intéressante, l'expression de *Mucdhl* est diminuée dans les tumeurs coliques (Losi, Parenti *et al.* 2011). Cela peut être expliqué par la baisse d'expression concomitante de son facteur de transcription CDX2. De plus, un phénomène d'hyperméthylation du promoteur de *MUCDHL* pourrait également contribuer à sa baisse d'expression dans les tumeurs coliques (Bujko, Kober *et al.* 2015). En effet, une augmentation croissante du taux de méthylation du gène *MUCDHL* est observée lors de la progression tumorale (muqueuse saine < adénomes < carcinomes). De plus, un traitement par un inhibiteur de DNA méthyltransférase permet d'augmenter l'expression faible de *MUCDHL* dans les lignées cellulaires coliques HCT116 et SW480. Enfin, une régulation négative de *MUCDHL* par la voie Wnt / β -caténine a été récemment mise en évidence et pourrait contribuer à la baisse de l'expression de *MUCDHL* dans les tumeurs du côlon qui présentent généralement une activation constitutive de cette voie. En effet, la diminution de la signalisation Wnt / β -caténine dans des lignées de cellules cancéreuses coliques ou des organoïdes coliques augmente l'expression de *MUCDHL*. A l'inverse, la stabilisation de la β -caténine réduit l'expression de *MUCDHL* dans les organoïdes coliques. Toutefois, le mécanisme d'inhibition (indirect ou direct) reste à préciser (Montorsi, Parenti *et al.* 2016).

3. Fonction et mode d'action de *MUCDHL*

3.1 *MUCDHL* et adhésion :

Malgré ses particularités structurales, *MUCDHL* a des propriétés fonctionnelles similaires à celle des cadhérines classiques. Comme l'E-cadhérine, *Mucdhl* peut augmenter l'adhésion intercellulaire. En effet, la surexpression de *MUCDHL* L augmente l'agrégation de cellules fibroblastiques murines (L929) de façon calcium dépendante. De manière inattendue,

il a été suggéré que la région cytoplasmique est nécessaire à ce phénomène, puisque sa délétion altère la capacité d'agrégation cellulaire de MUCDHL (Goldberg, Peshkovsky et al. 2000).

Par ailleurs, des travaux récents ont mis en évidence un rôle original de Mucdhl dans l'intestin. En effet, les 2 isoformes de Mucdhl sont impliqués dans des interactions inter-microvillositaires (Crawley, Shifrin et al. 2014). Ces interactions sont calcium-dépendantes et hétérotypiques puisqu'elles s'effectuent avec la cadhérine atypique CDHR2 qui est également localisée à l'apex des entérocytes. En interagissant, CDHR2 et MUCDHL forment des ponts entre les microvillosités adjacentes de la bordure en brosse intestinale. Au niveau intracellulaire, le complexe MUCDHL / CDHR2 interagit avec l'Harmonine et la Myosine 7b. L'Harmonine est une protéine d'échafaudage qui est recrutée au complexe via l'un de ses domaines PDZ. La Myosine-7b permet de stabiliser l'ensemble du complexe en l'ancrant au faisceau d'actine des microvillosités. L'adhésion intermicrovillositaire médiée par des cadhérines n'avait jamais été décrite dans le contexte de l'intestin, mais un phénomène similaire de liaison des stéréocils par des protéines apparentées aux cadhérines existe dans l'oreille interne (Araya-Secchi, Neel et al. 2016). Il a été montré dans des cellules intestinales en culture que l'absence de MUCDHL ou de CDHR2 empêche le regroupement des microvillosités et la formation de la bordure en brosse. De plus, l'étude du phénotype de souris déficientes pour l'Harmonine a mis en évidence d'importantes altérations de la morphologie de la bordure en brosse intestinale qui apparaît très désorganisée, avec des microvillosités plus petites et de forme irrégulière. L'ensemble de ces résultats suggère que le complexe protéique formé par MUCDHL, CDHR2, Harmonine et Myosine-7b est essentiel à la formation de la bordure en brosse intestinale (Crawley, Shifrin et al. 2014).

3.2 MUCDHL et suppression de tumeurs :

La baisse de l'expression de MUCDHL dans les cancers colorectaux a suggéré que ce gène joue un rôle anti-oncogénique. L'investigation de la fonction et du mode d'action de MUCDHL ont permis d'obtenir des résultats en concordance avec un rôle potentiel de suppresseur de tumeurs exercé par MUCDHL. Les premiers résultats ont été obtenus in vitro par des tests de formation de colonies avec des cellules cancéreuses coliques HCT116, surexprimant l'une des 2 isoformes de MUCDHL. Ces tests ont révélé que MUCDHL M réduit drastiquement la formation des colonies par les cellules HCT116, que ce soit sur plastique à faible confluence ou dans l'agar mou (i.e. sans ancrage). MUCDHL L diminue également la formation de colonies, mais de façon moindre par rapport à MUCDHL M. De plus, les rares

colonies formées en présence de MUCDHL paraissaient petites et désorganisées, démontrant que MUCDHL s'oppose à la formation des colonies de cellules tumorales *in vitro*. Ces travaux ont été complétés par des expériences *in vivo* sur des souris nude, auxquelles ont été injectées en sous-cutanée des cellules cancéreuses coliques HCT116 surexprimant MUCDHL M ou MUCDHL L de façon inductible : l'expression de MUCDHL M ou L réduit considérablement la taille des tumeurs formées par ces cellules, démontrant que MUCDHL peut s'opposer à la formation des tumeurs *in vivo* (Hinkel, Duluc et al. 2012).

L'effet protecteur contre la tumorigenèse colique de MUCDHL rappelle celui exercé par la cadhérine classique E-cadhérine. Celle-ci interagit avec la β -caténine et inhibe son activité (Gottardi, Wong et al. 2001). Par analogie, l'interaction entre MUCDHL et la β -caténine a été étudiée et une interaction entre l'isoforme MUCDHL M et la β -caténine a été mise en évidence. De plus, les travaux menés par Hinkel *et al* ont démontré que MUCDHL M inhibe l'activité transcriptionnelle de la β -caténine. Ces résultats sont compatibles avec les observations de Losi *et al* qui ont analysé la localisation sub-cellulaire de la β -caténine sur des coupes de tumeurs du côlon en fonction de l'expression de MUCDHL : ces immunomarquages ont révélé une localisation nucléaire de la β -caténine dans les échantillons dépourvus de MUCDHL et une localisation membranaire de la β -caténine dans les tissus exprimant MUCDHL (Losi, Parenti et al. 2011), suggérant un impact de MUCDHL sur la translocation nucléaire de la β -caténine.

Par ailleurs, un anti-inflammatoire nommé Mésalazine (5-ASA) est administré en chimioprophylaxie contre le développement de CCR chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. Celui-ci agirait également au niveau de la voie Wnt. En effet, des expériences *in vitro* ont démontré un effet inhibiteur du 5-ASA sur l'activité transcriptionnelle de la β -caténine (Bos, Diks et al. 2006). De plus, les travaux de Parenti *et al* indiquent que le traitement de cellules cancéreuses coliques au 5-ASA augmente l'expression de MUCDHL qui serait responsable de l'effet inhibiteur du 5-ASA sur la β -caténine (Parenti, Ferrarini et al. 2010).

L'ensemble de ces résultats suggère un rôle anti-oncogénique de Mucdhl au niveau l'intestin dont le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Cependant, l'effet inhibiteur de MUCDHL M sur la β -caténine pourrait en partie expliquer son activité anti-tumorale comme celle-ci joue un rôle clé dans la tumorigenèse colique.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

L'intestin est un organe essentiel du système digestif, dont l'homéostasie dépend du renouvellement permanent et contrôlé de l'épithélium intestinal à partir de cellules souches. Responsable de l'identité intestinale, le facteur de transcription CDX2 joue un rôle important dans ce renouvellement et s'oppose à la formation de tumeurs dans le côlon. La recherche de nouvelles cibles de CDX2 a permis au laboratoire d'identifier MUCDHL (Hinkel, Duluc et al. 2012). Il s'agit d'une cadhérine atypique appartenant aux protéines apparentées aux cadhérines. Décrite en 2000 par Goldberg (Goldberg, Peshkovsky et al. 2000), MUCDHL reste relativement mal connue. Détectée dans le foie, le rein et l'intestin, MUCDHL est spécifique des cellules épithéliales différenciées. Cependant, de façon surprenante pour une cadhérine, MUCDHL est détectée principalement au pôle apical de ces cellules polarisées (Goldberg, Wei et al. 2002, Hinkel, Duluc et al. 2012). De manière intéressante, l'expression de MUCDHL est diminuée chez des patients atteints de cancer colorectal (CCR)(Losi, Parenti et al. 2011). Par ailleurs, sa surexpression dans des cellules cancéreuses coliques réduit leur capacité à former des colonies in vitro ou des tumeurs chez des souris nude (Hinkel, Duluc et al. 2012). Ainsi, l'ensemble de ces résultats suggère un rôle suppresseur de tumeurs exercé par MUCDHL dans l'intestin. Récemment, des travaux ont mis en évidence un rôle inédit de cette cadhérine atypique dans une lignée de cellules intestinales. En effet, MUCDHL est impliquée dans la stabilisation de la bordure en brosse intestinale, en contribuant à la formation d'un complexe d'interaction inter-microvillositaire (Crawley, Shifrin et al. 2014).

Les données obtenues à ce jour sur MUCDHL suggèrent un rôle original et important dans les cellules intestinales. Dans ce contexte, mon travail de thèse vise à déterminer in vivo les conséquences de l'absence de MUCDHL pour l'homéostasie de la muqueuse intestinale, afin de mieux cerner la fonction et le mode d'action de MUCDHL qui sont encore mal compris. Deux objectifs principaux composent mon projet de thèse :

Objectif 1 : établir et caractériser l'activité anti-tumorale MUCDHL. Par l'analyse d'une importante cohorte de patients atteints de cancer du côlon et de souris déficientes pour MUCDHL, pour confirmer les résultats obtenus par surexpression, et par des lignées de cellules cancéreuses coliques, pour mieux comprendre le mode d'action anti-oncogénique de MUCDHL.

Objectif 2 : déterminer le rôle de MUCDHL dans l'homéostasie du système digestif. Par l'analyse phénotypique des souris complètement dépourvues de MUCDHL, afin de

OBJECTIFS

caractériser pour la première fois sa fonction dans l'épithélium intestinal et les conséquences de son absence pour le système digestif.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

-A-

- Abumrad, N. A., M. R. el-Maghrabi, E. Z. Amri, E. Lopez and P. A. Grimaldi (1993). "Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36." J Biol Chem 268(24): 17665-17668.
- Adeva-Andany, M. M., N. Perez-Felpete, C. Fernandez-Fernandez, C. Donapetry-Garcia and C. Pazos-Garcia (2016). "Liver glucose metabolism in humans." Biosci Rep 36(6).
- Ahlqvist, E., T. S. Ahluwalia and L. Groop (2011). "Genetics of type 2 diabetes." Clin Chem 57(2): 241-254.
- Ajouz, H., D. Mukherji and A. Shamseddine (2014). "Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer." World J Surg Oncol 12: 164.
- Althage, M. C., E. L. Ford, S. Wang, P. Tso, K. S. Polonsky and B. M. Wice (2008). "Targeted ablation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-producing cells in transgenic mice reduces obesity and insulin resistance induced by a high fat diet." J Biol Chem 283(26): 18365-18376.
- Altmann, S. W., H. R. Davis, Jr., L. J. Zhu, X. Yao, L. M. Hoos, G. Tetzloff, S. P. Iyer, M. Maguire, A. Golovko, M. Zeng, L. Wang, N. Murgolo and M. P. Graziano (2004). "Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption." Science 303(5661): 1201-1204.
- Ameer, F., L. Scandiuizzi, S. Hasnain, H. Kalbacher and N. Zaidi (2014). "De novo lipogenesis in health and disease." Metabolism 63(7): 895-902.
- Aoki, K., Y. Tamai, S. Horiike, M. Oshima and M. M. Taketo (2003). "Colonic polyposis caused by mTOR-mediated chromosomal instability in Apc⁺/Delta716 Cdx2^{+/-} compound mutant mice." Nat Genet 35(4): 323-330.
- Araya-Secchi, R., B. L. Neel and M. Sotomayor (2016). "An elastic element in the protocadherin-15 tip link of the inner ear." Nat Commun 7: 13458.
- Asano, T., H. Katagiri, K. Tsukuda, J. L. Lin, H. Ishihara, Y. Yazaki and Y. Oka (1992). "Upregulation of GLUT2 mRNA by glucose, mannose, and fructose in isolated rat hepatocytes." Diabetes 41(1): 22-25.

BIBLIOGRAPHIE

- Ashcroft, F. M. and P. Rorsman (2012). "Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years." Cell 148(6): 1160-1171.
- Authier, F., B. I. Posner and J. J. Bergeron (1996). "Insulin-degrading enzyme." Clin Invest Med 19(3): 149-160.

-B-

- Ballantyne, G. H. (2006). "Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions." Obes Surg 16(5): 651-658.
- Baraille, F., S. Ayari, V. Carriere, C. Osinski, K. Garbin, B. Blondeau, G. Guillemain, P. Serradas, M. Rousset, M. Lacasa, P. Cardot and A. Ribeiro (2015). "Glucose Tolerance Is Improved in Mice Invalidated for the Nuclear Receptor HNF-4gamma: A Critical Role for Enteroendocrine Cell Lineage." Diabetes 64(8): 2744-2756.
- Barthel, A. and D. Schmolz (2003). "Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis." Am J Physiol Endocrinol Metab 285(4): E685-692.
- Bays, H. E., R. B. Goldberg, K. E. Truitt and M. R. Jones (2008). "Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects." Arch Intern Med 168(18): 1975-1983.
- Bechmann, L. P., R. A. Hannivoort, G. Gerken, G. S. Hotamisligil, M. Trauner and A. Canbay (2012). "The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases." J Hepatol 56(4): 952-964.
- Beisiegel, U. (1998). "Lipoprotein metabolism." Eur Heart J 19 Suppl A: A20-23.
- Berge, K. E., H. Tian, G. A. Graf, L. Yu, N. V. Grishin, J. Schultz, P. Kwiterovich, B. Shan, R. Barnes and H. H. Hobbs (2000). "Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters." Science 290(5497): 1771-1775.
- Berx, G. and F. Van Roy (2001). "The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression." Breast Cancer Res 3(5): 289-293.

BIBLIOGRAPHIE

- Birbilis, M., G. Moschonis, V. Mougios, Y. Manios and g. Healthy Growth Study (2013). "Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics." Eur J Clin Nutr 67(1): 115-121.
- Blomhoff, R. and K. Wake (1991). "Perisinusoidal stellate cells of the liver: important roles in retinol metabolism and fibrosis." FASEB J 5(3): 271-277.
- Bonhomme, C., I. Duluc, E. Martin, K. Chawengsaksophak, M. P. Chenard, M. Kedinger, F. Beck, J. N. Freund and C. Domon-Dell (2003). "The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development." Gut 52(10): 1465-1471.
- Bos, C. L., S. H. Diks, J. C. Hardwick, K. V. Walburg, M. P. Peppelenbosch and D. J. Richel (2006). "Protein phosphatase 2A is required for mesalazine-dependent inhibition of Wnt/beta-catenin pathway activity." Carcinogenesis 27(12): 2371-2382.
- Bouchard, C. (2008). "Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals." Obesity (Silver Spring) 16 Suppl 3: S5-S10.
- Boylan, M. O., L. I. Jepeal, L. A. Jarboe and M. M. Wolfe (1997). "Cell-specific expression of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide gene in a mouse neuroendocrine tumor cell line." J Biol Chem 272(28): 17438-17443.
- Brown, M. S. and J. L. Goldstein (1997). "The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor." Cell 89(3): 331-340.
- Bucher, N. L. (1963). "Regeneration of Mammalian Liver." Int Rev Cytol 15: 245-300.
- Bujko, M., P. Kober, M. Statkiewicz, M. Mikula, M. Ligaj, L. Zwierzchowski, J. Ostrowski and J. A. Siedlecki (2015). "Epigenetic-Mediated Downregulation of mu-Protocadherin in Colorectal Tumours." Gastroenterol Res Pract 2015: 317093.
- Burcelin, R., M. Eddouks, J. Kande, R. Assan and J. Girard (1992). "Evidence that GLUT-2 mRNA and protein concentrations are decreased by hyperinsulinaemia and increased by hyperglycaemia in liver of diabetic rats." Biochem J 288 (Pt 2): 675-679.

BIBLIOGRAPHIE

- Butalia, S., G. G. Kaplan, B. Khokhar and D. M. Rabi (2016). "Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future." Can J Diabetes 40(6): 586-593.

-C-

- Cariou, B., K. van Harmelen, D. Duran-Sandoval, T. H. van Dijk, A. Grefhorst, M. Abdelkarim, S. Caron, G. Torpier, J. C. Fruchart, F. J. Gonzalez, F. Kuipers and B. Staels (2006). "The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice." J Biol Chem 281(16): 11039-11049.
- Cepek, K. L., S. K. Shaw, C. M. Parker, G. J. Russell, J. S. Morrow, D. L. Rimm and M. B. Brenner (1994). "Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin." Nature 372(6502): 190-193.
- Chandra, R. and R. A. Liddle (2007). "Cholecystokinin." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 14(1): 63-67.
- Chen, F., L. Ma, P. A. Dawson, C. J. Sinal, E. Sehayek, F. J. Gonzalez, J. Breslow, M. Ananthanarayanan and B. L. Shneider (2003). "Liver receptor homologue-1 mediates species- and cell line-specific bile acid-dependent negative feedback regulation of the apical sodium-dependent bile acid transporter." J Biol Chem 278(22): 19909-19916.
- Chen, L., B. Tuo and H. Dong (2016). "Regulation of Intestinal Glucose Absorption by Ion Channels and Transporters." Nutrients 8(1).
- Cheng, X. R., W. X. Zhou and Y. X. Zhang (2006). "[The family of calyntenins: learning and memory related genes]." Sheng Li Ke Xue Jin Zhan 37(3): 205-210.
- Chiang, J. Y. (2009). "Bile acids: regulation of synthesis." J Lipid Res 50(10): 1955-1966.
- Chiang, Y. T., W. Ip and T. Jin (2012). "The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function." Front Physiol 3: 273.
- Chu, C. A., Y. Fujimoto, K. Igawa, J. Grimsby, J. F. Grippo, M. A. Magnuson, A. D. Cherrington and M. Shiota (2004). "Rapid translocation of hepatic glucokinase in response to intraduodenal glucose infusion and changes in plasma glucose and insulin in conscious rats." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286(4): G627-634.

BIBLIOGRAPHIE

- Cipriani, S., A. Mencarelli, G. Palladino and S. Fiorucci (2010). "FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats." J Lipid Res 51(4): 771-784.
- Claudel, T., B. Staels and F. Kuipers (2005). "The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism." Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(10): 2020-2030.
- Clevers, H. C. and C. L. Bevins (2013). "Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts." Annu Rev Physiol 75: 289-311.
- Conti, R., E. Mannucci, P. Pessotto, E. Tassoni, P. Carminati, F. Giannessi and A. Arduini (2011). "Selective reversible inhibition of liver carnitine palmitoyl-transferase 1 by teglicar reduces gluconeogenesis and improves glucose homeostasis." Diabetes 60(2): 644-651.
- Cook, D. L., M. Ikeuchi and W. Y. Fujimoto (1984). "Lowering of pHi inhibits Ca²⁺-activated K⁺ channels in pancreatic B-cells." Nature 311(5983): 269-271.
- Crawley, S. W., D. A. Shifrin, Jr., N. E. Grega-Larson, R. E. McConnell, A. E. Benesh, S. Mao, Y. Zheng, Q. Y. Zheng, K. T. Nam, B. A. Millis, B. Kachar and M. J. Tyska (2014). "Intestinal brush border assembly driven by protocadherin-based intermicrovillar adhesion." Cell 157(2): 433-446.
- Cuesta-Munoz, A. L., T. Tuomi, N. Cobo-Vuilleumier, H. Koskela, S. Odili, A. Stride, C. Buettger, T. Otonkoski, P. Froguel, J. Grimsby, M. Garcia-Gimeno and F. M. Matschinsky (2010). "Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY)." Diabetes Care 33(2): 290-292.

-D-

- Daemen, S., M. Kutmon and C. T. Evelo (2013). "A pathway approach to investigate the function and regulation of SREBPs." Genes Nutr 8(3): 289-300.
- Danielzik, S., K. Langnase, M. Mast, C. Spethmann and M. J. Muller (2002). "Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children." Eur J Nutr 41(3): 132-138.
- Dash, S., C. Xiao, C. Morgantini and G. F. Lewis (2015). "New Insights into the Regulation of Chylomicron Production." Annu Rev Nutr 35: 265-294.

BIBLIOGRAPHIE

- Dastani, Z., M. F. Hivert, N. Timpson, J. R. Perry, X. Yuan, R. A. Scott, P. Henneman, I. M. Heid, J. R. Kizer, L. P. Lyytikainen, C. Fuchsberger, T. Tanaka, A. P. Morris, K. Small, A. Isaacs, M. Beekman, S. Coassin, K. Lohman, L. Qi, S. Kanoni, J. S. Pankow, H. W. Uh, Y. Wu, A. Bidulescu, L. J. Rasmussen-Torvik, C. M. Greenwood, M. Ladouceur, J. Grimsby, A. K. Manning, C. T. Liu, J. Kooner, V. E. Mooser, P. Vollenweider, K. A. Kapur, J. Chambers, N. J. Wareham, C. Langenberg, R. Frants, K. Willems-Vandijk, B. A. Oostra, S. M. Willems, C. Lamina, T. W. Winkler, B. M. Psaty, R. P. Tracy, J. Brody, I. Chen, J. Viikari, M. Kahonen, P. P. Pramstaller, D. M. Evans, B. St Pourcain, N. Sattar, A. R. Wood, S. Bandinelli, O. D. Carlson, J. M. Egan, S. Bohringer, D. van Heemst, L. Kedenko, K. Kristiansson, M. L. Nuotio, B. M. Loo, T. Harris, M. Garcia, A. Kanaya, M. Haun, N. Klopp, H. E. Wichmann, P. Deloukas, E. Katsareli, D. J. Couper, B. B. Duncan, M. Kloppenburg, L. S. Adair, J. B. Borja, D. Consortium, M. Consortium, G. Investigators, T. C. Mu, J. G. Wilson, S. Musani, X. Guo, T. Johnson, R. Semple, T. M. Teslovich, M. A. Allison, S. Redline, S. G. Buxbaum, K. L. Mohlke, I. Meulenbelt, C. M. Ballantyne, G. V. Dedoussis, F. B. Hu, Y. Liu, B. Paulweber, T. D. Spector, P. E. Slagboom, L. Ferrucci, A. Jula, M. Perola, O. Raitakari, J. C. Florez, V. Salomaa, J. G. Eriksson, T. M. Frayling, A. A. Hicks, T. Lehtimaki, G. D. Smith, D. S. Siscovick, F. Kronenberg, C. van Duijn, R. J. Loos, D. M. Waterworth, J. B. Meigs, J. Dupuis, J. B. Richards, B. F. Voight, L. J. Scott, V. Steinthorsdottir, C. Dina, R. P. Welch, E. Zeggini, C. Huth, Y. S. Aulchenko, G. Thorleifsson, L. J. McCulloch, T. Ferreira, H. Grallert, N. Amin, G. Wu, C. J. Willer, S. Raychaudhuri, S. A. McCarroll, O. M. Hofmann, A. V. Segre, M. van Hoek, P. Navarro, K. Ardlie, B. Balkau, R. Benediktsson, A. J. Bennett, R. Blagieva, E. Boerwinkle, L. L. Bonnycastle, K. B. Bostrom, B. Bravenboer, S. Bumpstead, N. P. Burtt, G. Charpentier, P. S. Chines, M. Cornelis, G. Crawford, A. S. Doney, K. S. Elliott, A. L. Elliott, M. R. Erdos, C. S. Fox, C. S. Franklin, M. Ganser, C. Gieger, N. Grarup, T. Green, S. Griffin, C. J. Groves, C. Guiducci, S. Hadjadj, N. Hassanali, C. Herder, B. Isomaa, A. U. Jackson, P. R. Johnson, T. Jorgensen, W. H. Kao, A. Kong, P. Kraft, J. Kuusisto, T. Lauritzen, M. Li, A. Lieverse, C. M. Lindgren, V. Lyssenko, M. Marre, T. Meitinger, K. Midthjell, M. A. Morken, N. Narisu, P. Nilsson, K. R. Owen, F. Payne, A. K. Petersen, C. Platou, C. Proenca, I. Prokopenko, W. Rathmann, N. W. Rayner, N. R. Robertson, G. Rocheleau, M. Roden, M. J. Sampson, R. Saxena, B. M. Shields, P. Shrader, G. Sigurdsson, T. Sparso, K. Strassburger, H. M. Stringham, Q. Sun, A. J. Swift, B. Thorand, J. Tichet, T. Tuomi,

BIBLIOGRAPHIE

R. M. van Dam, T. W. van Haeften, T. van Herpt, J. V. van Vliet-Ostaptchouk, G. B. Walters, M. N. Weedon, C. Wijmenga, J. Witteman, R. N. Bergman, S. Cauchi, F. S. Collins, A. L. Gloyn, U. Gyllensten, T. Hansen, W. A. Hide, G. A. Hitman, A. Hofman, D. J. Hunter, K. Hveem, M. Laakso, A. D. Morris, C. N. Palmer, I. Rudan, E. Sijbrands, L. D. Stein, J. Tuomilehto, A. Uitterlinden, M. Walker, R. M. Watanabe, G. R. Abecasis, B. O. Boehm, H. Campbell, M. J. Daly, A. T. Hattersley, O. Pedersen, I. Barroso, L. Groop, R. Sladek, U. Thorsteinsdottir, J. F. Wilson, T. Illig, P. Froguel, C. M. van Duijn, K. Stefansson, D. Altshuler, M. Boehnke, M. I. McCarthy, N. Soranzo, E. Wheeler, N. L. Glazer, N. Bouatia-Naji, R. Magi, J. Randall, P. Elliott, D. Rybin, A. Dehghan, J. J. Hottenga, K. Song, A. Goel, T. Lajunen, A. Doney, C. Cavalcanti-Proenca, M. Kumari, N. J. Timpson, C. Zabena, E. Ingelsson, P. An, J. O'Connell, J. Luan, A. Elliott, S. A. McCarroll, R. M. Roccasecca, F. Pattou, P. Sethupathy, Y. Ariyurek, P. Barter, J. P. Beilby, Y. Ben-Shlomo, S. Bergmann, M. Bochud, A. Bonnefond, K. Borch-Johnsen, Y. Bottcher, E. Brunner, S. J. Bumpstead, Y. D. Chen, P. Chines, R. Clarke, L. J. Coin, M. N. Cooper, L. Crisponi, I. N. Day, E. J. de Geus, J. Delplanque, A. C. Fedson, A. Fischer-Rosinsky, N. G. Forouhi, M. G. Franzosi, P. Galan, M. O. Goodarzi, J. Graessler, S. Grundy, R. Gwilliam, G. Hallmans, N. Hammond, X. Han, A. L. Hartikainen, C. Hayward, S. C. Heath, S. Hercberg, D. R. Hillman, A. D. Hingorani, J. Hui, J. Hung, M. Kaakinen, J. Kaprio, Y. A. Kesaniemi, M. Kivimaki, B. Knight, S. Koskinen, P. Kovacs, K. O. Kyvik, G. M. Lathrop, D. A. Lawlor, O. Le Bacquer, C. Lecoeur, Y. Li, R. Mahley, M. Mangino, M. T. Martinez-Larrad, J. B. McAteer, R. McPherson, C. Meisinger, D. Melzer, D. Meyre, B. D. Mitchell, S. Mukherjee, S. Naitza, M. J. Neville, M. Orru, R. Pakyz, G. Paolisso, C. Pattaro, D. Pearson, J. F. Peden, N. L. Pedersen, A. F. Pfeiffer, I. Pichler, O. Polasek, D. Posthuma, S. C. Potter, A. Pouta, M. A. Province, N. W. Rayner, K. Rice, S. Ripatti, F. Rivadeneira, O. Rolandsson, A. Sandbaek, M. Sandhu, S. Sanna, A. A. Sayer, P. Scheet, U. Seedorf, S. J. Sharp, B. Shields, G. Sigurethsson, E. J. Sijbrands, A. Silveira, L. Simpson, A. Singleton, N. L. Smith, U. Sovio, A. Swift, H. Syddall, A. C. Syvanen, A. Tonjes, A. G. Uitterlinden, K. W. van Dijk, D. Varma, S. Visvikis-Siest, V. Vitart, N. Vogelzangs, G. Waeber, P. J. Wagner, A. Walley, K. L. Ward, H. Watkins, S. H. Wild, G. Willemsen, J. C. Witteman, J. W. Yarnell, D. Zelenika, B. Zethelius, G. Zhai, J. H. Zhao, M. C. Zillikens, D. Consortium, G. Consortium, B. P. C. Global, I. B. Borecki, P. Meneton, P. K. Magnusson, D. M. Nathan, G. H. Williams, K. Silander, S. R. Bornstein, P. Schwarz, J. Spranger, F. Karpe, A. R.

BIBLIOGRAPHIE

Shuldiner, C. Cooper, M. Serrano-Rios, L. Lind, L. J. Palmer, F. B. s. Hu, P. W. Franks, S. Ebrahim, M. Marmot, W. H. Kao, P. P. Pramstaller, A. F. Wright, M. Stumvoll, A. Hamsten, C. Procardis, T. A. Buchanan, T. T. Valle, J. I. Rotter, B. W. Penninx, D. I. Boomsma, A. Cao, A. Scuteri, D. Schlessinger, M. Uda, A. Ruukonen, M. R. Jarvelin, L. Peltonen, V. Mooser, R. Sladek, M. investigators, G. Consortium, K. Musunuru, A. V. Smith, A. C. Edmondson, I. M. Stylianou, M. Koseki, J. P. Pirruccello, D. I. Chasman, C. T. Johansen, S. W. Fouchier, G. M. Peloso, M. Barbalic, S. L. Ricketts, J. C. Bis, M. F. Feitosa, M. Orho-Melander, O. Melander, X. Li, M. Li, Y. S. Cho, M. J. Go, Y. J. Kim, J. Y. Lee, T. Park, K. Kim, X. Sim, R. T. Ong, D. C. Croteau-Chonka, L. A. Lange, J. D. Smith, A. Ziegler, W. Zhang, R. Y. Zee, J. B. Whitfield, J. R. Thompson, I. Surakka, T. D. Spector, J. H. Smit, J. Sinisalo, J. Scott, J. Saharinen, C. Sabatti, L. M. Rose, R. Roberts, M. Rieder, A. N. Parker, G. Pare, C. J. O'Donnell, M. S. Nieminen, D. A. Nickerson, G. W. Montgomery, W. McArdle, D. Masson, N. G. Martin, F. Marroni, G. Lucas, R. Luben, M. L. Lokki, G. Lettre, L. J. Launer, E. G. Lakatta, R. Laaksonen, K. O. Kyvik, I. R. Konig, K. T. Khaw, L. M. Kaplan, A. Johansson, A. C. Janssens, W. Igl, G. K. Hovingh, C. Hengstenberg, A. S. Havulinna, N. D. Hastie, T. B. Harris, T. Haritunians, A. S. Hall, L. C. Groop, E. Gonzalez, N. B. Freimer, J. Erdmann, K. G. Ejebe, A. Doring, A. F. Dominiczak, S. Demissie, P. Deloukas, U. de Faire, G. Crawford, Y. D. Chen, M. J. Caulfield, S. M. Boekholdt, T. L. Assimes, T. Quertermous, M. Seielstad, T. Y. Wong, E. S. Tai, A. B. Feranil, C. W. Kuzawa, H. A. Taylor, Jr., S. B. Gabriel, H. Holm, V. Gudnason, R. M. Krauss, J. M. Ordovas, P. B. Munroe, J. S. Kooner, A. R. Tall, R. A. Hegele, J. J. Kastelein, E. E. Schadt, D. P. Strachan, M. P. Reilly, N. J. Samani, H. Schunkert, L. A. Cupples, M. S. Sandhu, P. M. Ridker, D. J. Rader and S. Kathiresan (2012). "Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals." PLoS Genet 8(3): e1002607.

- Dawson, P. A., M. L. Hubbert and A. Rao (2010). "Getting the mOST from OST: Role of organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta, in bile acid and steroid metabolism." Biochim Biophys Acta 1801(9): 994-1004.
- Dawson, P. A. and S. J. Karpen (2014). "Bile acids reach out to the spinal cord: new insights to the pathogenesis of itch and analgesia in cholestatic liver disease." Hepatology 59(4): 1638-1641.

BIBLIOGRAPHIE

- Dawson, P. A., T. Lan and A. Rao (2009). "Bile acid transporters." J Lipid Res 50(12): 2340-2357.
- de Aguiar Vallim, T. Q., E. J. Tarling and P. A. Edwards (2013). "Pleiotropic roles of bile acids in metabolism." Cell Metab 17(5): 657-669.
- Deacon, C. F., M. A. Nauck, J. Meier, K. Hucking and J. J. Holst (2000). "Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide." J Clin Endocrinol Metab 85(10): 3575-3581.
- Dietschy, J. M. (1997). "Theoretical considerations of what regulates low-density-lipoprotein and high-density-lipoprotein cholesterol." Am J Clin Nutr 65(5 Suppl): 1581S-1589S.
- Donnelly, K. L., C. I. Smith, S. J. Schwarzenberg, J. Jessurun, M. D. Boldt and E. J. Parks (2005). "Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease." J Clin Invest 115(5): 1343-1351.
- Dowman, J. K., J. W. Tomlinson and P. N. Newsome (2010). "Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease." QJM 103(2): 71-83.
- Duane, W. C. and N. B. Javitt (1999). "27-hydroxycholesterol: production rates in normal human subjects." J Lipid Res 40(7): 1194-1199.
- Dusek, R. L. and L. D. Attardi (2011). "Desmosomes: new perpetrators in tumour suppression." Nat Rev Cancer 11(5): 317-323.

-E-

- Eshkind, L., Q. Tian, A. Schmidt, W. W. Franke, R. Windoffer and R. E. Leube (2002). "Loss of desmoglein 2 suggests essential functions for early embryonic development and proliferation of embryonal stem cells." Eur J Cell Biol 81(11): 592-598.

-F-

- Fleisch, A. F., R. O. Wright and A. A. Baccarelli (2012). "Environmental epigenetics: a role in endocrine disease?" J Mol Endocrinol 49(2): R61-67.

BIBLIOGRAPHIE

- Freund, J. N., I. Duluc, J. M. Reimund, I. Gross and C. Domon-Dell (2015). "Extending the functions of the homeotic transcription factor Cdx2 in the digestive system through nontranscriptional activities." World J Gastroenterol 21(5): 1436-1443.
- Frochot, V., M. Alqub, A. L. Cattin, V. Carriere, A. Houllier, F. Baraille, L. Barbot, S. Saint-Just, A. Ribeiro, M. Lacasa, P. Cardot, J. Chambaz, M. Rousset and J. M. Lacorte (2012). "The transcription factor HNF-4alpha: a key factor of the intestinal uptake of fatty acids in mouse." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 302(11): G1253-1263.
- Fruchart, J. C. (1991). "Insulin-resistance and lipoprotein abnormalities." Diabete Metab 17(1 Pt 2): 244-248.

-G-

- Gao, N., P. White and K. H. Kaestner (2009). "Establishment of intestinal identity and epithelial-mesenchymal signaling by Cdx2." Dev Cell 16(4): 588-599.
- Garcia-Martinez, J. M., A. Chocarro-Calvo, C. M. Moya and C. Garcia-Jimenez (2009). "WNT/beta-catenin increases the production of incretins by entero-endocrine cells." Diabetologia 52(9): 1913-1924.
- Garg, A. and S. M. Grundy (1994). "Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial." Ann Intern Med 121(6): 416-422.
- Garrod, D. R., A. J. Merritt and Z. Nie (2002). "Desmosomal cadherins." Curr Opin Cell Biol 14(5): 537-545.
- Ge, F., S. Zhou, C. Hu, H. t. Lobdell and P. D. Berk (2010). "Insulin- and leptin-regulated fatty acid uptake plays a key causal role in hepatic steatosis in mice with intact leptin signaling but not in ob/ob or db/db mice." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 299(4): G855-866.
- Ge, L., J. Wang, W. Qi, H. H. Miao, J. Cao, Y. X. Qu, B. L. Li and B. L. Song (2008). "The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1." Cell Metab 7(6): 508-519.

BIBLIOGRAPHIE

- Gimeno, R. E., D. J. Hirsch, S. Punreddy, Y. Sun, A. M. Ortegon, H. Wu, T. Daniels, A. Stricker-Krongrad, H. F. Lodish and A. Stahl (2003). "Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality." J Biol Chem 278(49): 49512-49516.
- Gold, A. H. (1970). "The effect of diabetes and insulin on liver glycogen synthetase activation." J Biol Chem 245(4): 903-905.
- Goldberg, M., C. Peshkovsky, A. Shifteh and Q. Al-Awqati (2000). "mu-Protocadherin, a novel developmentally regulated protocadherin with mucin-like domains." J Biol Chem 275(32): 24622-24629.
- Goldberg, M., M. Wei, B. Tycko, I. Falikovich and D. Warburton (2002). "Identification and expression analysis of the human mu-protocadherin gene in fetal and adult kidneys." Am J Physiol Renal Physiol 283(3): F454-463.
- Gonzalez-Pons, M. and M. Cruz-Correa (2015). "Colorectal Cancer Biomarkers: Where Are We Now?" Biomed Res Int 2015: 149014.
- Gorboulev, V., A. Schurmann, V. Vallon, H. Kipp, A. Jaschke, D. Klessen, A. Friedrich, S. Scherneck, T. Rieg, R. Cunard, M. Veyhl-Wichmann, A. Srinivasan, D. Balen, D. Breljak, R. Rexhepaj, H. E. Parker, F. M. Gribble, F. Reimann, F. Lang, S. Wiese, I. Sabolic, M. Sendtner and H. Koepsell (2012). "Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion." Diabetes 61(1): 187-196.
- Gottardi, C. J., E. Wong and B. M. Gumbiner (2001). "E-cadherin suppresses cellular transformation by inhibiting beta-catenin signaling in an adhesion-independent manner." J Cell Biol 153(5): 1049-1060.
- Gougelet, A., C. Torre, P. Veber, C. Sartor, L. Bachelot, P. D. Denechaud, C. Godard, M. Moldes, A. F. Burnol, C. Dubuquoy, B. Terris, F. Guillonneau, T. Ye, M. Schwarz, A. Braeuning, C. Perret and S. Colnot (2014). "T-cell factor 4 and beta-catenin chromatin occupancies pattern zonal liver metabolism in mice." Hepatology 59(6): 2344-2357.

BIBLIOGRAPHIE

- Grisham, J. W. (1962). "A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver; autoradiography with thymidine-H3." Cancer Res 22: 842-849.
- Gunawardene, A. R., B. M. Corfe and C. A. Staton (2011). "Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract." Int J Exp Pathol 92(4): 219-231.
- Gylling, H. (2004). "Cholesterol metabolism and its implications for therapeutic interventions in patients with hypercholesterolaemia." Int J Clin Pract 58(9): 859-866.

-H-

- Hainer, V., A. Stunkard, M. Kunesova, J. Parizkova, V. Stich and D. B. Allison (2001). "A twin study of weight loss and metabolic efficiency." Int J Obes Relat Metab Disord 25(4): 533-537.
- Hameed, S., W. S. Dhillon and S. R. Bloom (2009). "Gut hormones and appetite control." Oral Dis 15(1): 18-26.
- Hansotia, T., A. Maida, G. Flock, Y. Yamada, K. Tsukiyama, Y. Seino and D. J. Drucker (2007). "Extrapancreatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure." J Clin Invest 117(1): 143-152.
- Hatzfeld, M., C. Haffner, K. Schulze and U. Venzens (2000). "The function of plakophilin 1 in desmosome assembly and actin filament organization." J Cell Biol 149(1): 209-222.
- Hazlehurst, J. M., C. Woods, T. Marjot, J. F. Cobbold and J. W. Tomlinson (2016). "Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes." Metabolism 65(8): 1096-1108.
- Henquin, J. C., D. Dufrane, J. Kerr-Conte and M. Nenquin (2015). "Dynamics of glucose-induced insulin secretion in normal human islets." Am J Physiol Endocrinol Metab 309(7): E640-650.
- Hinkel, I., I. Duluc, E. Martin, D. Guenot, J. N. Freund and I. Gross (2012). "Cdx2 controls expression of the protocadherin Mucdhl, an inhibitor of growth and beta-catenin activity in colon cancer cells." Gastroenterology 142(4): 875-885 e873.

BIBLIOGRAPHIE

- Huels, D. J., R. A. Ridgway, S. Radulescu, M. Leushacke, A. D. Campbell, S. Biswas, S. Leedham, S. Serra, R. Chetty, G. Moreaux, L. Parry, J. Matthews, F. Song, A. Hedley, G. Kalna, F. Ceteci, K. R. Reed, V. S. Meniel, A. Maguire, B. Doyle, O. Soderberg, N. Barker, A. Watson, L. Larue, A. R. Clarke and O. J. Sansom (2015). "E-cadherin can limit the transforming properties of activating beta-catenin mutations." EMBO J 34(18): 2321-2333.
- Hulpiau, P., I. S. Gul and F. van Roy (2013). "New insights into the evolution of metazoan cadherins and catenins." Prog Mol Biol Transl Sci 116: 71-94.

-I-

- International Agency For Research On Cancer. 2014. " www.iarc.fr"
- International Federation of Diabetes. 2015. "www.diabetesatlas.org"
- Ireland, H., C. Houghton, L. Howard and D. J. Winton (2005). "Cellular inheritance of a Cre-activated reporter gene to determine Paneth cell longevity in the murine small intestine." Dev Dyn 233(4): 1332-1336.
- Ivanov, D. B., M. P. Philippova and V. A. Tkachuk (2001). "Structure and functions of classical cadherins." Biochemistry (Mosc) 66(10): 1174-1186.

-J-

- Jepeal, L. I., M. O. Boylan and M. Michael Wolfe (2008). "GATA-4 upregulates glucose-dependent insulinotropic polypeptide expression in cells of pancreatic and intestinal lineage." Mol Cell Endocrinol 287(1-2): 20-29.
- Jepeal, L. I., M. O. Boylan and M. M. Wolfe (2003). "Cell-specific expression of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide gene functions through a GATA and an ISL-1 motif in a mouse neuroendocrine tumor cell line." Regul Pept 113(1-3): 139-147.
- Jepeal, L. I., Y. Fujitani, M. O. Boylan, C. N. Wilson, C. V. Wright and M. M. Wolfe (2005). "Cell-specific expression of glucose-dependent-insulinotropic polypeptide is regulated by the transcription factor PDX-1." Endocrinology 146(1): 383-391.

-K-

- Kanamaluru, D., Z. Xiao, S. Fang, S. E. Choi, D. H. Kim, T. D. Veenstra and J. K. Kemper (2011). "Arginine methylation by PRMT5 at a naturally occurring mutation site is critical for liver metabolic regulation by small heterodimer partner." Mol Cell Biol 31(7): 1540-1550.
- Karagianni, P. and I. Talianidis (2015). "Transcription factor networks regulating hepatic fatty acid metabolism." Biochim Biophys Acta 1851(1): 2-8.
- Kellett, G. L., E. Brot-Laroche, O. J. Mace and A. Leturque (2008). "Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2." Annu Rev Nutr 28: 35-54.
- Kieffer, T. J., C. H. McIntosh and R. A. Pederson (1995). "Degradation of glucose-dependent insulintropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV." Endocrinology 136(8): 3585-3596.
- Kim, J. J. and W. I. Khan (2013). "Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections." Pathogens 2(1): 55-70.
- Kim, Y. C., S. Byun, Y. Zhang, S. Seok, B. Kemper, J. Ma and J. K. Kemper (2015). "Liver CHIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2." Genome Biol 16: 268.
- Kitamoto, A., T. Kitamoto, T. Nakamura, T. Matsuo, Y. Nakata, H. Hyogo, H. Ochi, S. Kamohara, N. Miyatake, K. Kotani, I. Mineo, J. Wada, Y. Ogawa, M. Yoneda, A. Nakajima, T. Funahashi, S. Miyazaki, K. Tokunaga, H. Masuzaki, T. Ueno, K. Chayama, K. Hamaguchi, K. Yamada, T. Hanafusa, S. Oikawa, T. Sakata, K. Tanaka, Y. Matsuzawa and K. Hotta (2016). "CDH13 Polymorphisms are Associated with Adiponectin Levels and Metabolic Syndrome Traits Independently of Visceral Fat Mass." J Atheroscler Thromb 23(3): 309-319.
- Kljuic, A., H. Bazzi, J. P. Sundberg, A. Martinez-Mir, R. O'Shaughnessy, M. G. Mahoney, M. Levy, X. Montagutelli, W. Ahmad, V. M. Aita, D. Gordon, J. Uitto, D. Whiting, J. Ott, S. Fischer, T. C. Gilliam, C. A. Jahoda, R. J. Morris, A. A. Panteleyev, V. T. Nguyen and A. M. Christiano (2003). "Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris." Cell 113(2): 249-260.

BIBLIOGRAPHIE

- Knowles, B. C., V. G. Weis, S. Yu, J. T. Roland, J. A. Williams, G. S. Alvarado, L. A. Lapierre, M. D. Shub, N. Gao and J. R. Goldenring (2015). "Rab11a regulates syntaxin 3 localization and microvillus assembly in enterocytes." J Cell Sci 128(8): 1617-1626.
- Kong, B., L. Wang, J. Y. Chiang, Y. Zhang, C. D. Klaassen and G. L. Guo (2012). "Mechanism of tissue-specific farnesoid X receptor in suppressing the expression of genes in bile-acid synthesis in mice." Hepatology 56(3): 1034-1043.
- Kourtidis, A., R. Lu, L. J. Pence and P. Z. Anastasiadis (2017). "A central role for cadherin signaling in cancer." Exp Cell Res.
- Kuhre, R. E., J. J. Holst and C. Kappel (2016). "The regulation of function, growth and survival of GLP-1-producing L-cells." Clin Sci (Lond) 130(2): 79-91.
- Kumar, D. P., A. Asgharpour, F. Mirshahi, S. H. Park, S. Liu, Y. Imai, J. L. Nadler, J. R. Grider, K. S. Murthy and A. J. Sanyal (2016). "Activation of Transmembrane Bile Acid Receptor TGR5 Modulates Pancreatic Islet alpha Cells to Promote Glucose Homeostasis." J Biol Chem 291(13): 6626-6640.
- Kumar, D. P., S. Rajagopal, S. Mahavadi, F. Mirshahi, J. R. Grider, K. S. Murthy and A. J. Sanyal (2012). "Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic beta cells." Biochem Biophys Res Commun 427(3): 600-605.

-L-

- Lammert, F. and T. Sauerbruch (2005). "Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones." Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2(9): 423-433.
- Leahy, J. L. (2005). "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus." Arch Med Res 36(3): 197-209.
- Lee, F. Y., H. Lee, M. L. Hubbert, P. A. Edwards and Y. Zhang (2006). "FXR, a multipurpose nuclear receptor." Trends Biochem Sci 31(10): 572-580.
- Lewis, J. T., B. Dayanandan, J. F. Habener and T. J. Kieffer (2000). "Glucose-dependent insulinotropic polypeptide confers early phase insulin release to oral

BIBLIOGRAPHIE

glucose in rats: demonstration by a receptor antagonist." Endocrinology 141(10): 3710-3716.

- Li, T., E. Owsley, M. Matozel, P. Hsu, C. M. Novak and J. Y. Chiang (2010). "Transgenic expression of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice." Hepatology 52(2): 678-690.
- Liaset, B., Q. Hao, H. Jorgensen, P. Hallenborg, Z. Y. Du, T. Ma, H. U. Marschall, M. Kruhoffer, R. Li, Q. Li, C. C. Yde, G. Ciales, H. C. Bertram, G. Mellgren, E. S. Ofjord, E. J. Lock, M. Espe, L. Froyland, L. Madsen and K. Kristiansen (2011). "Nutritional regulation of bile acid metabolism is associated with improved pathological characteristics of the metabolic syndrome." J Biol Chem 286(32): 28382-28395.
- Liu, Y., Y. Wang, Y. Zhang, Y. Miao, Y. Zhao, P. X. Zhang, G. Y. Jiang, J. Y. Zhang, Y. Han, X. Y. Lin, L. H. Yang, Q. C. Li, C. Zhao and E. H. Wang (2009). "Abnormal expression of p120-catenin, E-cadherin, and small GTPases is significantly associated with malignant phenotype of human lung cancer." Lung Cancer 63(3): 375-382.
- Losi, L., S. Parenti, F. Ferrarini, F. Rivasi, M. Gavioli, G. Natalini, S. Ferrari and A. Grande (2011). "Down-regulation of mu-protocadherin expression is a common event in colorectal carcinogenesis." Hum Pathol 42(7): 960-971.

-M-

- Ma, H. and M. E. Patti (2014). "Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome." Best Pract Res Clin Gastroenterol 28(4): 573-583.
- Ma, K., P. K. Saha, L. Chan and D. D. Moore (2006). "Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis." J Clin Invest 116(4): 1102-1109.
- Ma, L., M. Juttner, G. A. Kullak-Ublick and J. J. Eloranta (2012). "Regulation of the gene encoding the intestinal bile acid transporter ASBT by the caudal-type homeobox proteins CDX1 and CDX2." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 302(1): G123-133.
- Makishima, M., A. Y. Okamoto, J. J. Repa, H. Tu, R. M. Learned, A. Luk, M. V. Hull, K. D. Lustig, D. J. Mangelsdorf and B. Shan (1999). "Identification of a nuclear receptor for bile acids." Science 284(5418): 1362-1365.

BIBLIOGRAPHIE

- Marisa, L., A. de Reynies, A. Duval, J. Selves, M. P. Gaub, L. Vescovo, M. C. Etienne-Grimaldi, R. Schiappa, D. Guenot, M. Ayadi, S. Kirzin, M. Chazal, J. F. Flejou, D. Benchimol, A. Berger, A. Lagarde, E. Pencreach, F. Piard, D. Elias, Y. Parc, S. Olschwang, G. Milano, P. Laurent-Puig and V. Boige (2013). "Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value." PLoS Med 10(5): e1001453.
- Marmol, I., C. Sanchez-de-Diego, A. Pradilla Dieste, E. Cerrada and M. J. Rodriguez Yoldi (2017). "Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer." Int J Mol Sci 18(1).
- Marschall, H. U. and C. Einarsson (2007). "Gallstone disease." J Intern Med 261(6): 529-542.
- Marshman, E., C. Booth and C. S. Potten (2002). "The intestinal epithelial stem cell." Bioessays 24(1): 91-98.
- Massey-Harroche, D. (2000). "Epithelial cell polarity as reflected in enterocytes." Microsc Res Tech 49(4): 353-362.
- Masuda, D., K. Hirano, H. Oku, J. C. Sandoval, R. Kawase, M. Yuasa-Kawase, Y. Yamashita, M. Takada, K. Tsubakio-Yamamoto, Y. Tochino, M. Koseki, F. Matsuura, M. Nishida, T. Kawamoto, M. Ishigami, M. Hori, I. Shimomura and S. Yamashita (2009). "Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CD36 deficiency." J Lipid Res 50(5): 999-1011.
- Mazzolini, R., H. Dopeso, S. Mateo-Lozano, W. Chang, P. Rodrigues, S. Bazzocco, H. Alazzouzi, S. Landolfi, J. Hernandez-Losa, E. Andretta, P. Alhopuro, E. Espin, M. Armengol, J. Taberner, S. Ramon y Cajal, M. Kloor, J. Gebert, J. M. Mariadason, S. Schwartz, Jr., L. A. Aaltonen, M. S. Mooseker and D. Arango (2012). "Brush border myosin Ia has tumor suppressor activity in the intestine." Proc Natl Acad Sci U S A 109(5): 1530-1535.
- McConnell, R. E., A. E. Benesh, S. Mao, D. L. Tabb and M. J. Tyska (2011). "Proteomic analysis of the enterocyte brush border." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 300(5): G914-926.

BIBLIOGRAPHIE

- McDevitt, R. M., S. J. Bott, M. Harding, W. A. Coward, L. J. Bluck and A. M. Prentice (2001). "De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women." Am J Clin Nutr 74(6): 737-746.
 - Misra, A. and S. Bhardwaj (2014). "Obesity and the metabolic syndrome in developing countries: focus on South Asians." Nestle Nutr Inst Workshop Ser 78: 133-140.
 - Miyawaki, K., Y. Yamada, H. Yano, H. Niwa, N. Ban, Y. Ihara, A. Kubota, S. Fujimoto, M. Kajikawa, A. Kuroe, K. Tsuda, H. Hashimoto, T. Yamashita, T. Jomori, F. Tashiro, J. Miyazaki and Y. Seino (1999). "Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice." Proc Natl Acad Sci U S A 96(26): 14843-14847.
 - Modica, S., M. Cariello, A. Morgano, I. Gross, M. C. Vegliante, S. Murzilli, L. Salvatore, J. N. Freund, C. Sabba and A. Moschetta (2014). "Transcriptional regulation of the intestinal nuclear bile acid farnesoid X receptor (FXR) by the caudal-related homeobox 2 (CDX2)." J Biol Chem 289(41): 28421-28432.
 - Montorsi, L., S. Parenti, L. Losi, F. Ferrarini, C. Gemelli, A. Rossi, G. Manco, S. Ferrari, B. Calabretta, E. Tagliafico, T. Zanocco-Marani and A. Grande (2016). "Expression of mu-protocadherin is negatively regulated by the activation of the beta-catenin signaling pathway in normal and cancer colorectal enterocytes." Cell Death Dis 7: e2263.
 - Moulton, D. E., W. Crandall, R. Lakhani and M. E. Lowe (2004). "Expression of a novel cadherin in the mouse and human intestine." Pediatr Res 55(6): 927-934.
- N-
- Nagar, B., M. Overduin, M. Ikura and J. M. Rini (1996). "Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization." Nature 380(6572): 360-364.
 - Nauli, A. M., F. Nassir, S. Zheng, Q. Yang, C. M. Lo, S. B. Vonlehmden, D. Lee, R. J. Jandacek, N. A. Abumrad and P. Tso (2006). "CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine." Gastroenterology 131(4): 1197-1207.

BIBLIOGRAPHIE

- Nelson, W. J. (2008). "Regulation of cell-cell adhesion by the cadherin-catenin complex." Biochem Soc Trans 36(Pt 2): 149-155.
- Nesher, R. and E. Cerasi (2002). "Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose." Diabetes 51 Suppl 1: S53-59.
- Ng, D. S. (2013). "Diabetic dyslipidemia: from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets." Can J Diabetes 37(5): 319-326.
- Ng, M., T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson, N. Graetz, C. Margono, E. C. Mullany, S. Biryukov, C. Abbafati, S. F. Abera, J. P. Abraham, N. M. Abu-Rmeileh, T. Achoki, F. S. AlBuhairan, Z. A. Alemu, R. Alfonso, M. K. Ali, R. Ali, N. A. Guzman, W. Ammar, P. Anwari, A. Banerjee, S. Barquera, S. Basu, D. A. Bennett, Z. Bhutta, J. Blore, N. Cabral, I. C. Nonato, J. C. Chang, R. Chowdhury, K. J. Courville, M. H. Criqui, D. K. Cundiff, K. C. Dabhadkar, L. Dandona, A. Davis, A. Dayama, S. D. Dharmaratne, E. L. Ding, A. M. Durrani, A. Esteghamati, F. Farzadfar, D. F. Fay, V. L. Feigin, A. Flaxman, M. H. Forouzanfar, A. Goto, M. A. Green, R. Gupta, N. Hafezi-Nejad, G. J. Hankey, H. C. Harewood, R. Havmoeller, S. Hay, L. Hernandez, A. Hussein, B. T. Idrisov, N. Ikeda, F. Islami, E. Jahangir, S. K. Jassal, S. H. Jee, M. Jeffreys, J. B. Jonas, E. K. Kabagambe, S. E. Khalifa, A. P. Kengne, Y. S. Khader, Y. H. Khang, D. Kim, R. W. Kimokoti, J. M. Kinge, Y. Kokubo, S. Kosen, G. Kwan, T. Lai, M. Leinsalu, Y. Li, X. Liang, S. Liu, G. Logroscino, P. A. Lotufo, Y. Lu, J. Ma, N. K. Mainoo, G. A. Mensah, T. R. Merriman, A. H. Mokdad, J. Moschandreas, M. Naghavi, A. Naheed, D. Nand, K. M. Narayan, E. L. Nelson, M. L. Neuhouser, M. I. Nisar, T. Ohkubo, S. O. Oti, A. Pedroza, D. Prabhakaran, N. Roy, U. Sampson, H. Seo, S. G. Sepanlou, K. Shibuya, R. Shiri, I. Shiue, G. M. Singh, J. A. Singh, V. Skirbekk, N. J. Stapelberg, L. Sturua, B. L. Sykes, M. Tobias, B. X. Tran, L. Trasande, H. Toyoshima, S. van de Vijver, T. J. Vasankari, J. L. Veerman, G. Velasquez-Melendez, V. V. Vlassov, S. E. Vollset, T. Vos, C. Wang, X. Wang, E. Weiderpass, A. Werdecker, J. L. Wright, Y. C. Yang, H. Yatsuya, J. Yoon, S. J. Yoon, Y. Zhao, M. Zhou, S. Zhu, A. D. Lopez, C. J. Murray and E. Gakidou (2014). "Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." Lancet 384(9945): 766-781.

BIBLIOGRAPHIE

- Nicolaou, M., E. J. Andress, J. K. Zolnerciks, P. H. Dixon, C. Williamson and K. J. Linton (2012). "Canalicular ABC transporters and liver disease." J Pathol 226(2): 300-315.
- Niot, I., H. Poirier, T. T. Tran and P. Besnard (2009). "Intestinal absorption of long-chain fatty acids: evidence and uncertainties." Prog Lipid Res 48(2): 101-115.
- North American Association of Central Cancer Registries. 2012
- Nose, A., K. Tsuji and M. Takeichi (1990). "Localization of specificity determining sites in cadherin cell adhesion molecules." Cell 61(1): 147-155.

-O-

- Okawa, M., K. Fujii, K. Ohbuchi, M. Okumoto, K. Aragane, H. Sato, Y. Tamai, T. Seo, Y. Itoh and R. Yoshimoto (2009). "Role of MGAT2 and DGAT1 in the release of gut peptides after triglyceride ingestion." Biochem Biophys Res Commun 390(3): 377-381.
- OpenStax College. Anatomy & Physiology. OpenStax-CNX. Rice University. 4 Feb. 2016.
- Ose, R., T. Yanagawa, S. Ikeda, O. Ohara and H. Koga (2009). "PCDH24-induced contact inhibition involves downregulation of beta-catenin signaling." Mol Oncol 3(1): 54-66.

-P-

- Pan, X. and M. M. Hussain (2012). "Gut triglyceride production." Biochim Biophys Acta 1821(5): 727-735.
- Parenti, S., F. Ferrarini, R. Zini, M. Montanari, L. Losi, B. Canovi, S. Ferrari and A. Grande (2010). "Mesalazine inhibits the beta-catenin signalling pathway acting through the upregulation of mu-protocadherin gene in colo-rectal cancer cells." Aliment Pharmacol Ther 31(1): 108-119.
- Parker, H. E., A. M. Habib, G. J. Rogers, F. M. Gribble and F. Reimann (2009). "Nutrient-dependent secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide from primary murine K cells." Diabetologia 52(2): 289-298.

BIBLIOGRAPHIE

- Parks, D. J., S. G. Blanchard, R. K. Bledsoe, G. Chandra, T. G. Consler, S. A. Kliewer, J. B. Stimmel, T. M. Willson, A. M. Zavacki, D. D. Moore and J. M. Lehmann (1999). "Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor." Science 284(5418): 1365-1368.
- Peakman, M. (2013). "Immunological pathways to beta-cell damage in Type 1 diabetes." Diabet Med 30(2): 147-154.
- Pedersen, J., R. K. Ugleholdt, S. M. Jorgensen, J. A. Windelov, K. V. Grunddal, T. W. Schwartz, E. M. Fuchtbauer, S. S. Poulsen, P. J. Holst and J. J. Holst (2013). "Glucose metabolism is altered after loss of L cells and alpha-cells but not influenced by loss of K cells." Am J Physiol Endocrinol Metab 304(1): E60-73.
- Petersen, G. M., J. Slack and Y. Nakamura (1991). "Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage." Gastroenterology 100(6): 1658-1664.
- Philippova, M., M. B. Joshi, E. Kyriakakis, D. Pfaff, P. Erne and T. J. Resink (2009). "A guide and guard: the many faces of T-cadherin." Cell Signal 21(7): 1035-1044.
- Pineda Torra, I., T. Claudel, C. Duval, V. Kosykh, J. C. Fruchart and B. Staels (2003). "Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor." Mol Endocrinol 17(2): 259-272.
- Pinheiro, H., R. Bordeira-Carrico, S. Seixas, J. Carvalho, J. Senz, P. Oliveira, P. Inacio, L. Gusmao, J. Rocha, D. Huntsman, R. Seruca and C. Oliveira (2010). "Allele-specific CDH1 downregulation and hereditary diffuse gastric cancer." Hum Mol Genet 19(5): 943-952.
- Potthoff, M. J., J. Boney-Montoya, M. Choi, T. He, N. E. Sunny, S. Satapati, K. Suino-Powell, H. E. Xu, R. D. Gerard, B. N. Finck, S. C. Burgess, D. J. Mangelsdorf and S. A. Kliewer (2011). "FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1alpha pathway." Cell Metab 13(6): 729-738.
- Potthoff, M. J., S. A. Kliewer and D. J. Mangelsdorf (2012). "Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine." Genes Dev 26(4): 312-324.

BIBLIOGRAPHIE

- Preitner, F., M. Ibberson, I. Franklin, C. Binnert, M. Pende, A. Gjinovci, T. Hansotia, D. J. Drucker, C. Wollheim, R. Burcelin and B. Thorens (2004). "Glucagon-like peptide-1 receptor agonists control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors." J Clin Invest 113(4): 635-645.

-R-

- Raddatz, D. and G. Ramadori (2007). "Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease." Z Gastroenterol 45(1): 51-62.
- Reshetnyak, V. I. (2013). "Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation." World J Gastroenterol 19(42): 7341-7360.
- Reya, T. and H. Clevers (2005). "Wnt signalling in stem cells and cancer." Nature 434(7035): 843-850.
- Rimm, D. L., E. R. Koslov, P. Kebriaei, C. D. Cianci and J. S. Morrow (1995). "Alpha 1(E)-catenin is an actin-binding and -bundling protein mediating the attachment of F-actin to the membrane adhesion complex." Proc Natl Acad Sci U S A 92(19): 8813-8817.
- Rutter, G. A., T. J. Pullen, D. J. Hodson and A. Martinez-Sanchez (2015). "Pancreatic beta-cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion." Biochem J 466(2): 203-218.

-S-

- San Roman, A. K., B. E. Aronson, S. D. Krasinski, R. A. Shivdasani and M. P. Verzi (2015). "Transcription factors GATA4 and HNF4A control distinct aspects of intestinal homeostasis in conjunction with transcription factor CDX2." J Biol Chem 290(3): 1850-1860.
- Sane, A. T., D. Sinnott, E. Delvin, M. Bendayan, V. Marcil, D. Menard, J. F. Beaulieu and E. Levy (2006). "Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine." J Lipid Res 47(10): 2112-2120.
- Santiago, L., G. Daniels, D. Wang, F. M. Deng and P. Lee (2017). "Wnt signaling pathway protein LEF1 in cancer, as a biomarker for prognosis and a target for treatment." Am J Cancer Res 7(6): 1389-1406.

BIBLIOGRAPHIE

- Sauvaget, D., V. Chauffeton, D. Citadelle, F. P. Chatelet, C. Cywiner-Golenzer, J. Chambaz, M. Pincon-Raymond, P. Cardot, J. Le Beyec and A. Ribeiro (2002). "Restriction of apolipoprotein A-IV gene expression to the intestine villus depends on a hormone-responsive element and parallels differential expression of the hepatic nuclear factor 4alpha and gamma isoforms." J Biol Chem 277(37): 34540-34548.
- Sawa, M., M. Masuda and T. Yamada (2016). "Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer." Expert Opin Ther Targets 20(4): 419-429.
- Schaap, F. G. (2012). "Role of fibroblast growth factor 19 in the control of glucose homeostasis." Curr Opin Clin Nutr Metab Care 15(4): 386-391.
- Schleicher, J., C. Tokarski, E. Marbach, M. Matz-Soja, S. Zellmer, R. Gebhardt and S. Schuster (2015). "Zonation of hepatic fatty acid metabolism - The diversity of its regulation and the benefit of modeling." Biochim Biophys Acta 1851(5): 641-656.
- Schwarz, M., E. G. Lund, K. D. Setchell, H. J. Kayden, J. E. Zerwekh, I. Bjorkhem, J. Herz and D. W. Russell (1996). "Disruption of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene in mice. II. Bile acid deficiency is overcome by induction of oxysterol 7alpha-hydroxylase." J Biol Chem 271(30): 18024-18031.
- Schwarz, M., D. W. Russell, J. M. Dietschy and S. D. Turley (2001). "Alternate pathways of bile acid synthesis in the cholesterol 7alpha-hydroxylase knockout mouse are not upregulated by either cholesterol or cholestyramine feeding." J Lipid Res 42(10): 1594-1603.
- Seok, S., D. Kanamaluru, Z. Xiao, D. Ryerson, S. E. Choi, K. Suino-Powell, H. E. Xu, T. D. Veenstra and J. K. Kemper (2013). "Bile acid signal-induced phosphorylation of small heterodimer partner by protein kinase Czeta is critical for epigenomic regulation of liver metabolic genes." J Biol Chem 288(32): 23252-23263.
- Shanahan, M. T., I. M. Carroll and A. S. Gulati (2014). "Critical design aspects involved in the study of Paneth cells and the intestinal microbiota." Gut Microbes 5(2): 208-214.
- Sharma, P. and H. McNeill (2013). "Fat and Dachsous cadherins." Prog Mol Biol Transl Sci 116: 215-235.

BIBLIOGRAPHIE

- Shim, J., C. L. Moulson, E. P. Newberry, M. H. Lin, Y. Xie, S. M. Kennedy, J. H. Miner and N. O. Davidson (2009). "Fatty acid transport protein 4 is dispensable for intestinal lipid absorption in mice." J Lipid Res 50(3): 491-500.
- Shimotoyodome, A., D. Fukuoka, J. Suzuki, Y. Fujii, T. Mizuno, S. Meguro, I. Tokimitsu and T. Hase (2009). "Coingestion of acylglycerols differentially affects glucose-induced insulin secretion via glucose-dependent insulinotropic polypeptide in C57BL/6J mice." Endocrinology 150(5): 2118-2126.
- Shirazi-Beechey, S. P., A. W. Moran, D. J. Batchelor, K. Daly and M. Al-Rammahi (2011). "Glucose sensing and signalling; regulation of intestinal glucose transport." Proc Nutr Soc 70(2): 185-193.
- Silverstein, R. L. and M. Febbraio (2009). "CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior." Sci Signal 2(72): re3.
- Sinal, C. J., M. Tohkin, M. Miyata, J. M. Ward, G. Lambert and F. J. Gonzalez (2000). "Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis." Cell 102(6): 731-744.
- Sing, A., Y. Tsatskis, L. Fabian, I. Hester, R. Rosenfeld, M. Serricchio, N. Yau, M. Bietenhader, R. Shanbhag, A. Jurisicova, J. A. Brill, G. A. McQuibban and H. McNeill (2014). "The atypical cadherin fat directly regulates mitochondrial function and metabolic state." Cell 158(6): 1293-1308.
- Singh, R., S. Kaushik, Y. Wang, Y. Xiang, I. Novak, M. Komatsu, K. Tanaka, A. M. Cuervo and M. J. Czaja (2009). "Autophagy regulates lipid metabolism." Nature 458(7242): 1131-1135.
- Stremmel, W., L. Pohl, A. Ring and T. Herrmann (2001). "A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids." Lipids 36(9): 981-989.
- Sugawara, K., T. Shibasaki, A. Mizoguchi, T. Saito and S. Seino (2009). "Rab11 and its effector Rip11 participate in regulation of insulin granule exocytosis." Genes Cells 14(4): 445-456.
- Sykes, S., L. M. Morgan, J. English and V. Marks (1980). "Evidence for preferential stimulation of gastric inhibitory polypeptide secretion in the rat by actively transported carbohydrates and their analogues." J Endocrinol 85(2): 201-207.

BIBLIOGRAPHIE

-T-

- Takagi, K., R. Legrand, A. Asakawa, H. Amitani, M. Francois, N. Tennesse, M. Coeffier, S. Claeysens, J. C. do Rego, P. Dechelotte, A. Inui and S. O. Fetissov (2013). "Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans." Nat Commun 4: 2685.
- Thomas, C., A. Gioiello, L. Noriega, A. Strehle, J. Oury, G. Rizzo, A. Macchiarulo, H. Yamamoto, C. Matak, M. Pruzanski, R. Pellicciari, J. Auwerx and K. Schoonjans (2009). "TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis." Cell Metab 10(3): 167-177.
- Titchenell, P. M., M. A. Lazar and M. J. Birnbaum (2017). "Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin." Trends Endocrinol Metab 28(7): 497-505.
- Trabelsi, M. S., M. Daoudi, J. Prawitt, S. Ducastel, V. Touche, S. I. Sayin, A. Perino, C. A. Brighton, Y. Sebti, J. Kluza, O. Briand, H. Dehondt, E. Vallez, E. Dorchie, G. Baud, V. Spinelli, N. Hennuyer, S. Caron, K. Bantubungi, R. Caiazzo, F. Reimann, P. Marchetti, P. Lefebvre, F. Backhed, F. M. Gribble, K. Schoonjans, F. Pattou, A. Tailleux, B. Staels and S. Lestavel (2015). "Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells." Nat Commun 6: 7629.
- Tuohy, T. M., K. G. Rowe, G. P. Mineau, R. Pimentel, R. W. Burt and N. J. Samadder (2014). "Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah." Cancer 120(1): 35-42.

-V-

- van Roy, F. (2014). "Beyond E-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer." Nat Rev Cancer 14(2): 121-134.
- Varela-Calvino, R., G. Sgarbi, S. Arif and M. Peakman (2000). "T-Cell reactivity to the P2C nonstructural protein of a diabetogenic strain of coxsackievirus B4." Virology 274(1): 56-64.
- Verspohl, E. J. (2009). "Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors." Pharmacol Ther 124(1): 113-138.

BIBLIOGRAPHIE

- Verzi, M. P., H. Shin, L. L. Ho, X. S. Liu and R. A. Shivdasani (2011). "Essential and redundant functions of Caudal family proteins in activating adult intestinal genes." Mol Cell Biol.

-W-

- Wang, H. H., N. H. Afdhal, S. J. Gendler and D. Q. Wang (2004). "Lack of the intestinal Muc1 mucin impairs cholesterol uptake and absorption but not fatty acid uptake in Muc1^{-/-} mice." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 287(3): G547-554.
- Wang, Y., C. Montrose-Rafizadeh, L. Adams, M. Raygada, O. Nadiv and J. M. Egan (1996). "GIP regulates glucose transporters, hexokinases, and glucose-induced insulin secretion in RIN 1046-38 cells." Mol Cell Endocrinol 116(1): 81-87.
- Watanabe, M., Y. Horai, S. M. Houten, K. Morimoto, T. Sugizaki, E. Arita, C. Mataka, H. Sato, Y. Tanigawara, K. Schoonjans, H. Itoh and J. Auwerx (2011). "Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure." J Biol Chem 286(30): 26913-26920.
- Watanabe, M., S. M. Houten, L. Wang, A. Moschetta, D. J. Mangelsdorf, R. A. Heyman, D. D. Moore and J. Auwerx (2004). "Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c." J Clin Invest 113(10): 1408-1418.
- Watson, R. T. and J. E. Pessin (2001). "Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation." Recent Prog Horm Res 56: 175-193.
- White, M. F. (1997). "The insulin signalling system and the IRS proteins." Diabetologia 40 Suppl 2: S2-17.
- Wice, B. M., S. Wang, D. L. Crimmins, K. A. Diggs-Andrews, M. C. Althage, E. L. Ford, H. Tran, M. Ohlendorf, T. A. Griest, Q. Wang, S. J. Fisher, J. H. Ladenson and K. S. Polonsky (2010). "Xenin-25 potentiates glucose-dependent insulinotropic polypeptide action via a novel cholinergic relay mechanism." J Biol Chem 285(26): 19842-19853.
- Williams, E. J., J. Furness, F. S. Walsh and P. Doherty (1994). "Activation of the FGF receptor underlies neurite outgrowth stimulated by L1, N-CAM, and N-cadherin." Neuron 13(3): 583-594.

BIBLIOGRAPHIE

- Williams, G. M. and M. J. Iatropoulos (2002). "Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity." Toxicol Pathol 30(1): 41-53.
- Winter, J. M., A. H. Ting, F. Vilardell, E. Gallmeier, S. B. Baylin, R. H. Hruban, S. E. Kern and C. A. Iacobuzio-Donahue (2008). "Absence of E-cadherin expression distinguishes noncohesive from cohesive pancreatic cancer." Clin Cancer Res 14(2): 412-418.
- www.cellsignallingbiology.org
- www.e-cancer.fr
- www.slideshare.net
- www.studyblue.com

-Y-

- Yang, L. Y. and A. Kuksis (1991). "Apparent convergence (at 2-monoacylglycerol level) of phosphatidic acid and 2-monoacylglycerol pathways of synthesis of chylomicron triacylglycerols." J Lipid Res 32(7): 1173-1186.
- Yellaturu, C. R., X. Deng, L. M. Cagen, H. G. Wilcox, C. M. Mansbach, 2nd, S. A. Siddiqi, E. A. Park, R. Raghov and M. B. Elam (2009). "Insulin enhances post-translational processing of nascent SREBP-1c by promoting its phosphorylation and association with COPII vesicles." J Biol Chem 284(12): 7518-7532.
- Yellaturu, C. R., X. Deng, E. A. Park, R. Raghov and M. B. Elam (2009). "Insulin enhances the biogenesis of nuclear sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c by posttranscriptional down-regulation of Insig-2A and its dissociation from SREBP cleavage-activating protein (SCAP).SREBP-1c complex." J Biol Chem 284(46): 31726-31734.
- Yen, C. L., M. L. Cheong, C. Grueter, P. Zhou, J. Moriwaki, J. S. Wong, B. Hubbard, S. Marmor and R. V. Farese, Jr. (2009). "Deficiency of the intestinal enzyme acyl CoA:monoacylglycerol acyltransferase-2 protects mice from metabolic disorders induced by high-fat feeding." Nat Med 15(4): 442-446.

BIBLIOGRAPHIE

- Yu, L., J. Li-Hawkins, R. E. Hammer, K. E. Berge, J. D. Horton, J. C. Cohen and H. H. Hobbs (2002). "Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol." J Clin Invest 110(5): 671-680.

-Z-

- Zhang, Y., F. Y. Lee, G. Barrera, H. Lee, C. Vales, F. J. Gonzalez, T. M. Willson and P. A. Edwards (2006). "Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice." Proc Natl Acad Sci U S A 103(4): 1006-1011.

I. Publications

- Platet N, Hinkel I, Richert L, Murdamoothoo D, Moufok-Sadoun A, Vanier M, Lavalle P, Gaidon C, Vautier D, Freund JN, Gross I. The tumor suppressor CDX2 opposes pro-metastatic biomechanical modifications of colon cancer cells through organization of the actin cytoskeleton. *Cancer Letters* 2017; 386:57-64.
- Baranger M*, Beck M*, Moufok-Sadoun A, Bersuder E, Hinkel I, Mellitzer G, Martin E, Duluc I, De Reynies A, Freund JN And Gross I. The Atypical Cadherin MUCDHL antagonizes colon cancer and inhibits β -Catenin signaling through multiple mechanisms. *En préparation*.
- Moufok-Sadoun A*, Baranger M*, Le May C, Crawley S.W, Bersuder E, Martin E, Demignot S, Mellitzer G, Tyska M.J, Duluc I, Martin E, Freund JN and Gross I. Brush border Cadherin MUCDHL controls the digestive metabolism. *En preparation*.

* *contribution équivalente*

II. Liste des communications

- MOUFOK-SADOUN Ahlam*, BARANGER Mathilde*, BECK Marine, MELLITZER Georg, MARTIN Elisabeth, MARISA Laetitia, FREUND Jean-Noël, GROSS Isabelle. Implication de la cadhérine atypique Mucdhl dans la tumorigenèse colique. **Communication orale**, 28 et 29 avril 2016 - 4èmes Journées Scientifiques de la FMTS, Strasbourg.
- MOUFOK-SADOUN Ahlam*, BARANGER Mathilde*, BECK Marine, MELLITZER Georg, MARTIN Elisabeth, MARISA Laetitia, FREUND Jean-Noël, GROSS Isabelle. Implication de la cadhérine atypique Mucdhl dans la tumorigenèse colique. **Communication orale**, 16 novembre 2016 – 17ème Journée Scientifique Régionale de la Ligue contre le Cancer, Strasbourg.

Ahlam MOUFOK-SADOUN

Rôle de la cadhérine atypique MUCDHL dans le système digestif et ses pathologies

Résumé

MUCDHL est une cadhérine atypique encore peu étudiée. Les données obtenues à ce jour suggèrent que ce gène joue un rôle suppresseur de tumeurs dans l'intestin, notamment par son interaction et son effet inhibiteur sur la β -caténine, et que son expression est fréquemment diminuée dans les cancers colorectaux (CCR). Parallèlement à cette fonction anti-oncogénique, d'autres travaux ont suggéré que MUCDHL est impliquée dans la structuration de la bordure en brosse (BB) intestinale, en contribuant à la formation d'un complexe d'interaction inter-microvillositaire. Notre objectif était de déterminer la fonction et le mode d'action de MUCDHL dans le système digestif. Par la caractérisation détaillée de l'interaction avec la β -caténine, nous avons montré que le mode d'action anti-oncogénique de MUCDHL est plus complexe qu'une simple séquestration membranaire de la β -caténine. De plus, nous avons confirmé le rôle suppresseur de tumeurs de MUCDHL sur une cohorte importante de CCR humains et montré pour la première fois que sa perte amplifie la tumorigenèse intestinale dans un modèle murin. Par ailleurs, l'étude phénotypique des souris *Mucdhl*^{-/-} a démontré son importance dans l'homéostasie du système digestif. En effet, l'absence de MUCDHL cause des altérations morphologiques de la BB intestinale, mais également de nombreuses perturbations métaboliques. Ces travaux apportent donc des informations inédites sur la fonction et le mode d'action de MUCDHL dans le système digestif.

Mots clés : cadhérine, MUCDHL, cancer colorectal, métabolisme, système digestif.

Abstract

MUCDHL is an atypical cadherin that has been poorly studied. The data obtained so far suggest that this gene has tumor suppressive activity in the intestine, namely by its interaction and inhibitory effect on β -catenin, and that its expression is frequently decreased in colorectal cancers (CCR). In parallel to this anti-oncogenic function, other studies have suggested that MUCDHL is involved in the assembly of the intestinal brush border (BB), by contributing to the formation of an inter-microvilli interaction complex. Our objective was to determine the function and mode of action of MUCDHL in the digestive system. Through a detailed characterization of the interaction with β -catenin, we showed that the anti-oncogenic mode of action of MUCDHL is more complex than a simple membrane sequestration of β -catenin. In addition, we confirmed the tumor suppressive function of MUCDHL on a very large cohort of human CCR and showed for the first time that its loss amplifies intestinal tumorigenesis in a murine model. Moreover, the study of the phenotype of *Mucdhl*^{-/-} mice allowed us to demonstrate the importance of MUCDHL in the homeostasis of the digestive system. Indeed, the absence of MUCDHL causes morphological alterations of the intestinal BB, but also numerous metabolic disturbances. Thus, this work provides new information on the function and mode of action of MUCDHL in the digestive system.

Keyword: cadherin, MUCDHL, colorectal cancer, metabolism, digestive system.