

Premiers signes de diabète lié à la mucoviscidose et faibles quantités de neuropeptide VIP chez les souris avec une mutation  $\Delta F508$ .

**Auteurs :**

Anna Semaniakou<sup>a</sup>, Frederic Chappe<sup>a</sup>, Younes Anini<sup>a,b</sup>, and Valerie Chappe<sup>a</sup>

**Affiliations :**

<sup>a</sup>Département de Physiologie et de Biophysique, Faculté de médecine, université d' Dalhousie, Halifax, NS, Canada;

<sup>b</sup>Département d'obstétrique et de gynécologie, Centre de santé IWK, Halifax, NS, Canada.

**Quelle est la problématique de votre recherche ?**

Comment la quantité de VIP, une protéine petite mais importante, a-t-elle un impact sur la libération d'insuline\* et de glucagon\* par le pancréas des souris atteintes de mucoviscidose ?

**Pourquoi est-ce important ?**

Le peptide VIP est une minuscule protéine sécrétée par les cellules nerveuses des poumons, des intestins, des glandes sudoripares et du pancréas. Le VIP contrôle le bon fonctionnement de ces tissus en maintenant un bon flux de fluides qui aident à éliminer les infections et à réduire l'inflammation. Dans le pancréas, le VIP améliore la libération d'insuline et de glucagon pour réguler la glycémie après un repas. Le VIP est absent ou n'est présent qu'en très faible quantité dans certains tissus des personnes atteintes de mucoviscidose. Mais on ne se sait pas si cela concerne aussi le pancréas et/ou s'il y a un lien avec le diabète lié à la mucoviscidose.

**Quels sont les travaux réalisés ?**

Nous avons voulu savoir si nous pourrions détecter les premiers signes de diabète chez des souris génétiquement modifiées ayant une mucoviscidose, soit à un jeune âge avec une forme mineure de mucoviscidose, soit à un âge avancé avec des symptômes de mucoviscidose sévère. Par conséquent, nous avons mesuré la quantité de VIP, d'insuline et de glucagon dans leur pancréas. Nous avons également voulu savoir si les nerfs produisant le VIP dans le pancréas étaient différents chez les jeunes souris ayant une mucoviscidose mineure et chez les souris âgées ayant une mucoviscidose sévère, par rapport aux souris non atteintes de mucoviscidose.

Nous avons de ce fait examiné les nerfs des souris qui produisent le VIP, à l'aide d'un microscope.

\* hormones permettant de réguler les concentrations de sucre dans le sang (glycémie)

### **Quels sont les résultats ?**

Nous avons trouvé de faibles quantités de VIP même dans le pancréas de jeunes souris présentant une maladie mineure. Nous avons également constaté que le réseau de nerfs entourant le pancréas était gravement perturbé et ne fournissait pas correctement le VIP et d'autres neuropeptides importants. Nous avons constaté notamment que la quantité réduite de VIP chez les souris atteintes de mucoviscidose entraînait une sécrétion réduite d'insuline, une augmentation de la production de glucagon et une glycémie élevée, tous associés à l'apparition du diabète lié à la mucoviscidose.

### **Qu'est-ce que cela signifie et pourquoi faut-il rester prudent ?**

Le VIP étant important pour le contrôle de la sécrétion d'insuline et de glucagon par le pancréas, son absence entraîne une mauvaise régulation de la glycémie. Il s'agit d'une découverte importante car des quantités plus faibles de VIP sont observées avant que la mucoviscidose n'ait causé des dommages aux tissus et avant que le diabète lié à la mucoviscidose ne se déclare. Cela offre une fenêtre d'opportunité pour le traitement.

Ces résultats ont été obtenus chez des souris mâles ayant deux copies de la mutation F508del que l'on trouve chez la plupart des personnes atteintes de mucoviscidose. Nous ne savons toujours pas comment d'autres mutations causant la mucoviscidose affectent les cellules nerveuses fournissant le VIP dans le pancréas et si les données chez les femelles sont différentes. Notre étude a été menée chez la souris.

### **Quelles sont les perspectives ?**

Les prochaines étapes consisteront à : 1. Étudier l'impact de faibles quantités de VIP sur d'autres hormones qui régulent la glycémie ; 2. Étudier la variation des quantités de VIP entre les personnes atteintes de mucoviscidose ; 3. Utiliser le VIP dans les tests précliniques pour traiter la mucoviscidose.

### **Manuscrite original dans Pubmed**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034984/>