

Clivage de hIAPP par la plasmine : absence d'activation de l'inflammasome NLRP3 par les fragments 1-11 et 12-37

Lola Langhendries¹, Marion Bruneteaux¹, Chloé Wilkin¹, Lakshan Manathunga², Sylvie Legrand-Poels¹, Nicolas Paquet^{1,3}, Steven E. Kahn⁵, Daniel P. Raleigh^{2,5}, Nathalie Esser^{1,3}

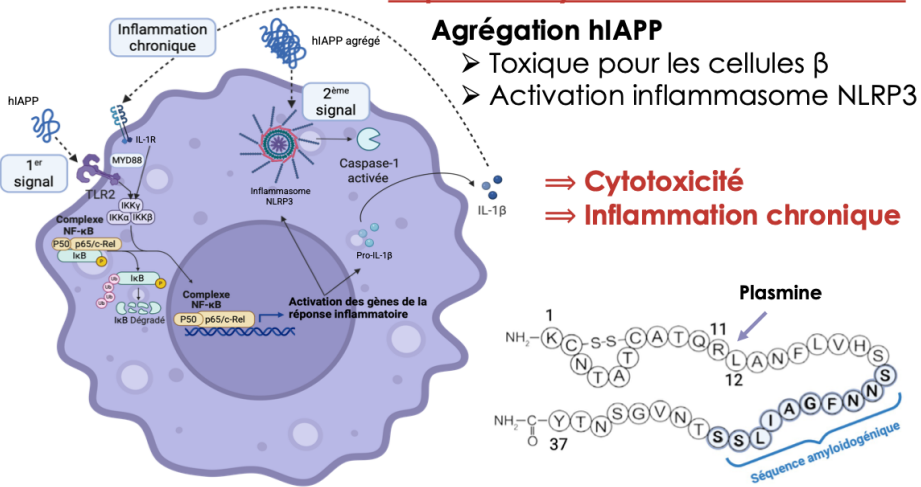
¹Laboratoire d'Immunometabolisme et Nutrition, GIGA-R, Université de Liège, Belgique, ²Department of Chemistry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA, ³Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Liège, Belgique, ⁴Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Department of Medicine, VA Puget Sound Health Care System and University of Washington, Seattle, WA, USA, ⁵Research Department of Molecular and Structural Biology University College London, London, UK

Contexte scientifique

Diabète de type 2 : Hyperglycémie chronique

- Résistance à l'insuline
- Dysfonction des cellules β
- Inflammation dans les îlots pancréatiques

Dépôts d'amyloïde constitués de hIAPP



La plasmine clive hIAPP en deux fragments:

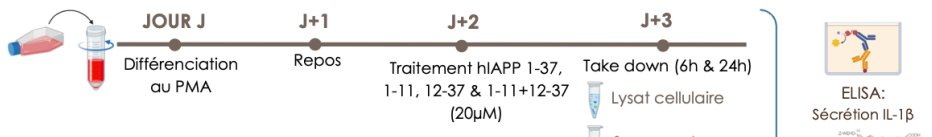
- 1-11 → ne s'agrège pas et n'est pas toxique pour les cellules β
- 12-37 → s'agrège plus vite que 1-37 mais n'est pas toxique pour les cellules β ; accélère l'agrégation de 1-37

Hypothèse

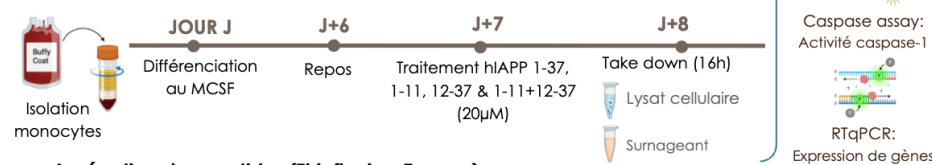
Les fragments 1-11 et 12-37 de hIAPP (1-37), produits de clivage de la plasmine, n'activent pas l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages des îlots pancréatiques.

Méthodes

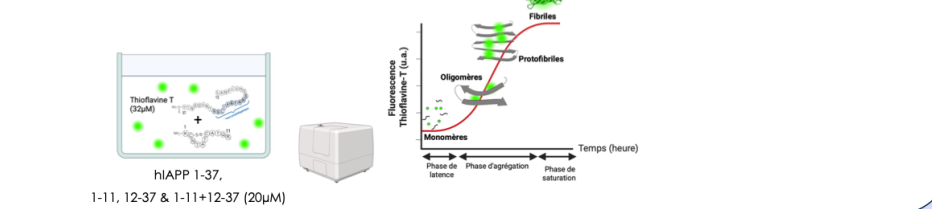
• Macrophages différenciés à partir de la lignée monocyttaire humaine THP1 (THP1-PMA):



• Macrophages dérivés de monocytes (MDMs) primaires humains:

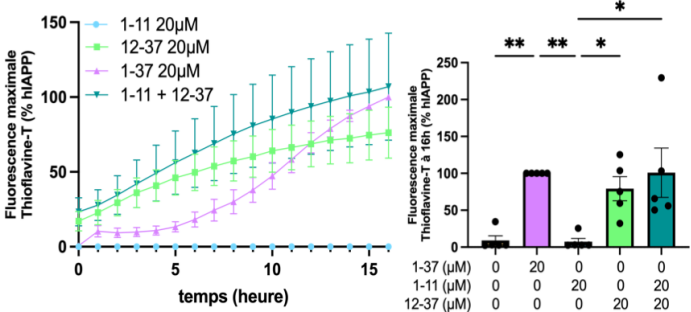


• Agrégation des peptides (Thioflavine-T assay):



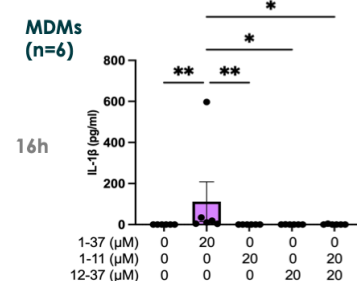
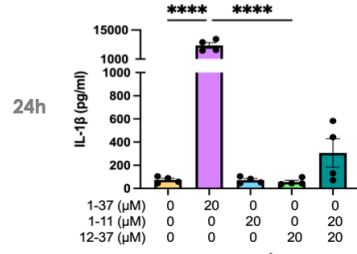
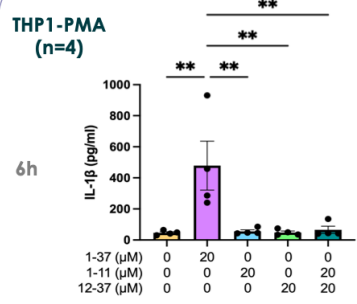
Résultats

Agrégation (thioflavine) (n=5)



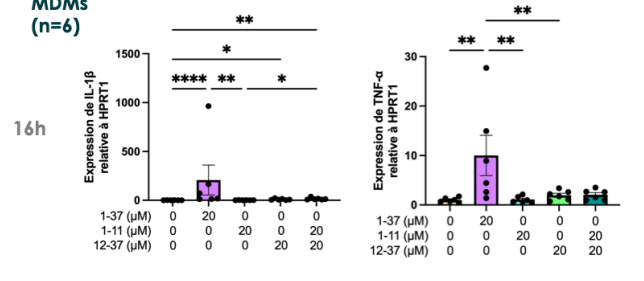
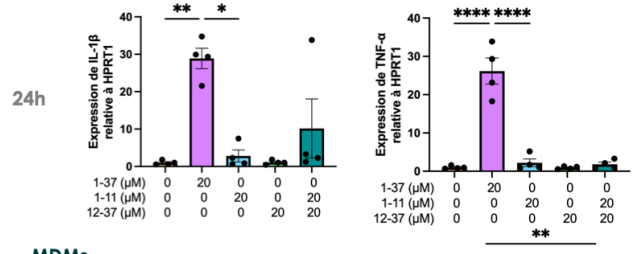
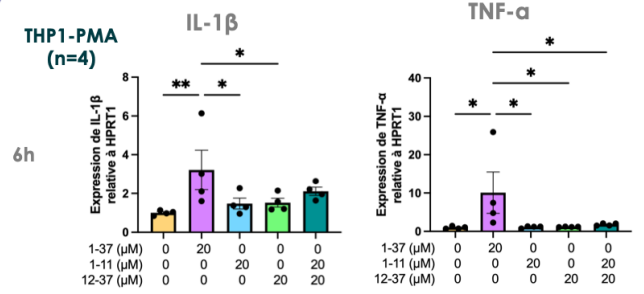
Le fragment 1-11 ne s'agrège pas, tandis que 12-37 semble s'agrégier plus rapidement que le peptide entier (1-37).

Sécrétion IL-1β



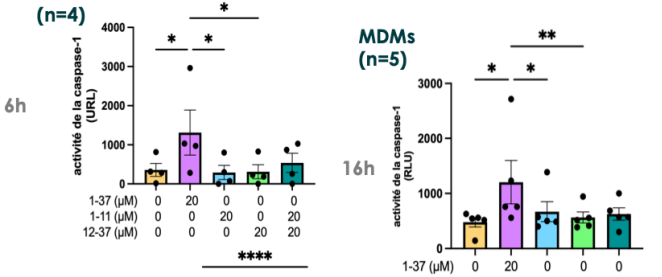
Contrairement au peptide entier, les fragments seuls ou ensemble n'induisent pas de sécrétion d'IL-1β par les macrophages.

Expression des gènes



Contrairement au peptide entier qui augmente significativement l'expression des gènes IL-1β et TNF-α, 12-37 induit une augmentation d'expression d'IL-1β uniquement dans les MDMs, tandis que 1-11 n'a aucun effet. Aucun des fragments n'augmente l'expression de TNF-α.

Activité caspase-1



Contrairement au peptide entier, les fragments seuls ou ensemble n'induisent pas d'activation de la caspase-1.

Conclusion

En générant des fragments sans potentiel pro-inflammatoire, la plasmine pourrait réduire l'activation de l'inflammasome NLRP3 induite par hIAPP dans les macrophages.

Références

- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3629-43
- Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, et al. Am J Pathol 2011;178:2632-40
- Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, et al. Trends Endocrinol Metab 2010;21:261
- Westwell-Roper CY, Chehroudi CA, Denroche HC, et al. Diabetologia 2015;58:575-85
- Esser N, Hogan MF, Templin AT, et al. Diabetologia 2024;67:1897-1911