

Effets d'une activation contrôlée du facteur de transcription c-MYC sur la fonction et la survie des cellules β pancréatique de souris

S.M.A. Pascal¹, S. Pelengaris², M. Khan² and J.C. Jonas¹

¹ Unité d'Endocrinologie et Métabolisme, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

² Department of Biological Sciences, University of Warwick, Coventry, Royaume Uni

Introduction: L'augmentation de l'expression du facteur de transcription c-MYC pourrait jouer un rôle dans l'apoptose et le dysfonctionnement des cellules β observés lors d'une exposition prolongée à des concentrations élevées de glucose. Dans cette étude, nous avons comparé les effets d'une activation de c-MYC à ceux induits par des concentrations élevées de glucose sur le couplage stimulation-sécrétion dans les îlots de souris. **Matériels et Méthodes :** Les souris plns-c-MycER^{TAM +/-} (Myc⁺) expriment dans les cellules β une protéine de fusion entre c-MYC et une forme modifiée du récepteur aux œstrogènes activable uniquement par le 4-OH tamoxifène (TAM). Les îlots des souris Myc⁺ et sauvages issus de la même portée ont été cultivés une semaine dans du milieu RPMI contenant 10-30 mM glucose en présence de DMSO ou de 100 nM TAM durant les 2-3 derniers jours. Ensuite, l'activité des caspases et les changements de concentration cytosolique de calcium ($[Ca^{2+}]_c$) et de sécrétion d'insuline induits par le glucose ont été mesurés. Au moins 7 îlots provenant de trois cultures différentes ont été testés. **Résultats :** Dans les îlots de souris sauvages traités ou non au TAM, la stimulation par des concentrations croissantes de glucose induit une augmentation dose-dépendante de la $[Ca^{2+}]_c$ et de la sécrétion d'insuline. En comparaison, les îlots Myc⁺ présentent une réduction d'environ 60% de leur contenu en insuline par ng d'ADN ($P < 0.01$) et une réduction de l'élévation de la $[Ca^{2+}]_c$ et de la sécrétion d'insuline induite par le glucose ($P < 0.01$). De plus, l'activité des caspases y est 2,2 fois plus élevée que dans les îlots sauvages ($P < 0.05$). Le traitement des îlots Myc⁺ par le TAM augmente davantage l'activité des caspases (~3,5 fois, $P < 0.001$), réduit de ~55% leur contenu en insuline par ng d'ADN, augmente la $[Ca^{2+}]_c$ basale de ~45 nM ($P < 0.0001$) et réduit la réponse maximale au glucose ($[Ca^{2+}]_c$ et sécrétion). Des altérations semblables de la $[Ca^{2+}]_c$ sont observées après 18h de culture en présence de peroxyde d'hydrogène 50 μ M. Au contraire, une semaine de culture en présence de glucose 30 mM induit une augmentation de la sensibilité des cellules β au glucose sans affecter l'amplitude de leur réponse sécrétoire. **Conclusion :** Une brève activation de c-MYC entraîne l'apoptose des cellules β et des altérations fonctionnelles qui sont mieux mimées par la culture en présence de peroxyde d'hydrogène que de concentrations élevées de glucose.