

La ghréline est acylée par la Ghréline-O-Acyl transférase dans le foie chez l'homme

Natacha Germain^{1,2}, Joy Cuenco³, Serban Bageacu⁴, Dominique Grouselle⁵, Yiin Ling², James S Minnion³, Bruno Estour^{1,2}, Bogdan Galusca^{1,2}

¹ Service Endocrinologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

² EA 7423, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

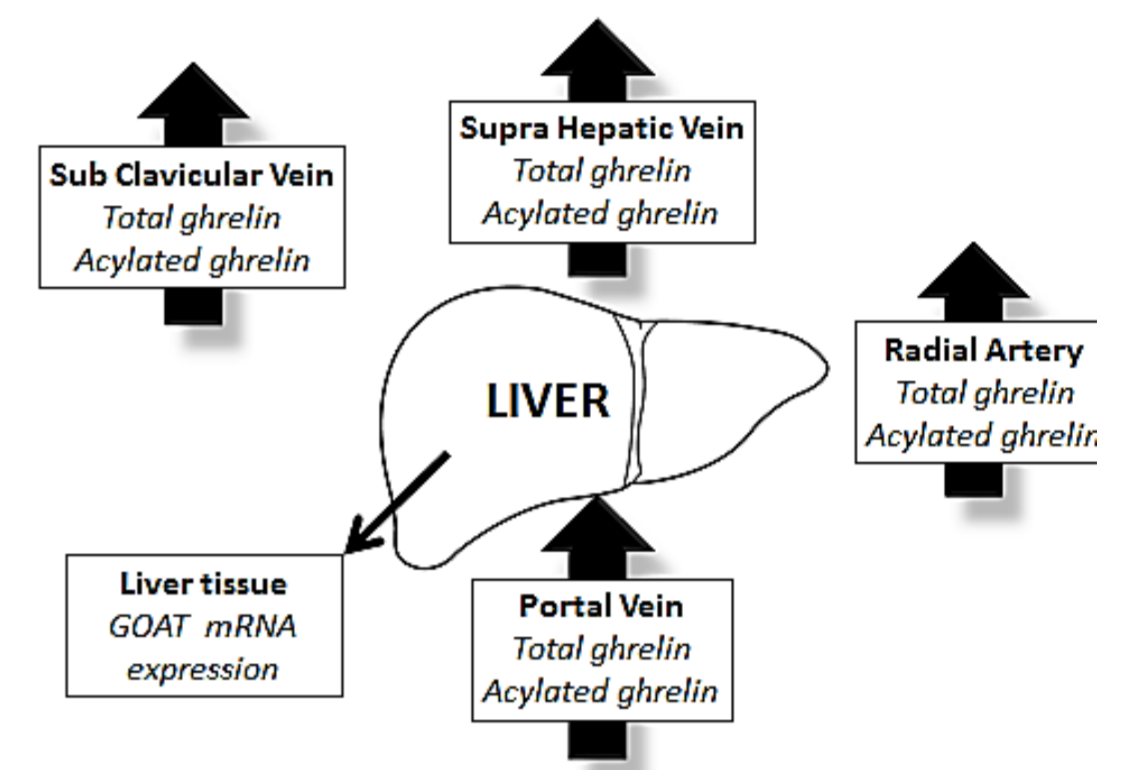
³ Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Imperial College, London, United Kingdom

⁴ Service de chirurgie digestive, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

⁵ UMR 894 INSERM Psychiatry and neurosciences center, Université Paris Descartes, Paris, France

OBJECTIFS: La ghréline nécessite d'être octanoylée par la ghréline-O-Acyl-Transférase (GOAT) pour être active. Les lieux de cette acylation sont encore mal connus. Cette étude se propose donc d'explorer la localisation de la GOAT et son action au niveau du foie en évaluant les formes actives et non actives de la ghréline dans le courant sanguin autour du foie ainsi que l'expression mRNA de la GOAT dans le foie.

PATIENTS ET METHODES: 9 patients subissant une hépatectomie ont bénéficié d'un prélèvement hépatique pour évaluer l'expression mRNA de la GOAT par quantitative real time polymerase chain reaction (RTqPCR). En parallèle, des prélèvements ont été réalisés au niveau de la veine porte (VP), la veine supra hépatique (VSH), la veine sub-claviculaire et l'artère radiale pour doser la ghréline totale et acylée.



RESULTATS: Les patients ne présentaient pas de dénutrition, mais une légère inflammation et altération du bilan hépatique (**tableau 1**).

La ghréline acylée est revenue significativement élevée dans la VSH par rapport à la VP (385 ± 42 ng/ml vs. 268 ± 24 ng/ml, $p=0.04$) (**figure 1**). Le ratio de ghréline acylée entre la VSH et la VP (ratio d'acylation) a été calculé à 1.4 ± 0.1 et l'expression moyenne de mRNA de la GOAT dans le foie ($2^{-\Delta Ct} / \mu\text{g}$ total RNA / $1 \mu\text{l}$ of tissu hépatique) à 0.042 ± 0.021 unités arbitraires (**figure 2**) et significativement corrélé au ratio ghréline totale/ghréline acylée au niveau de la VSH ($p=0.016$, $R=0.75$) et au ratio d'acylation ($p=0.05$, $R=0.61$) (**tableau 2**).

Age (years)	59.3 ± 4.6
Gender (F/M)	5/4
Weight (kg)	74.7 ± 6.0
Body Mass Index (BMI, Kg/m ²)	23.9 ± 3.8
Fasting Blood Glucose (mmol/l)	4.8 ± 0.4
C-reactive protein plasma level (mmol/l)	30.1 ± 17.4
Fibrinogen (g/l)	4.8 ± 0.6
Alanine Transaminase (U/l)	36.2 ± 6.1
Aspartate Transaminase (U/l)	41.3 ± 4.1
Gamma Glutamyl Transferase (U/l)	233.3 ± 72.8
Insulin Like Growth Factor Type 1 (μg/l)	118.1 ± 15.4
Free Triiodothyronine (pmol/l)	5.2 ± 0.5
Albumin (mg/l)	36.2 ± 1.9
Pre albumin (mg/l)	0.25 ± 0.002

Tableau 1: Caractéristiques des patients

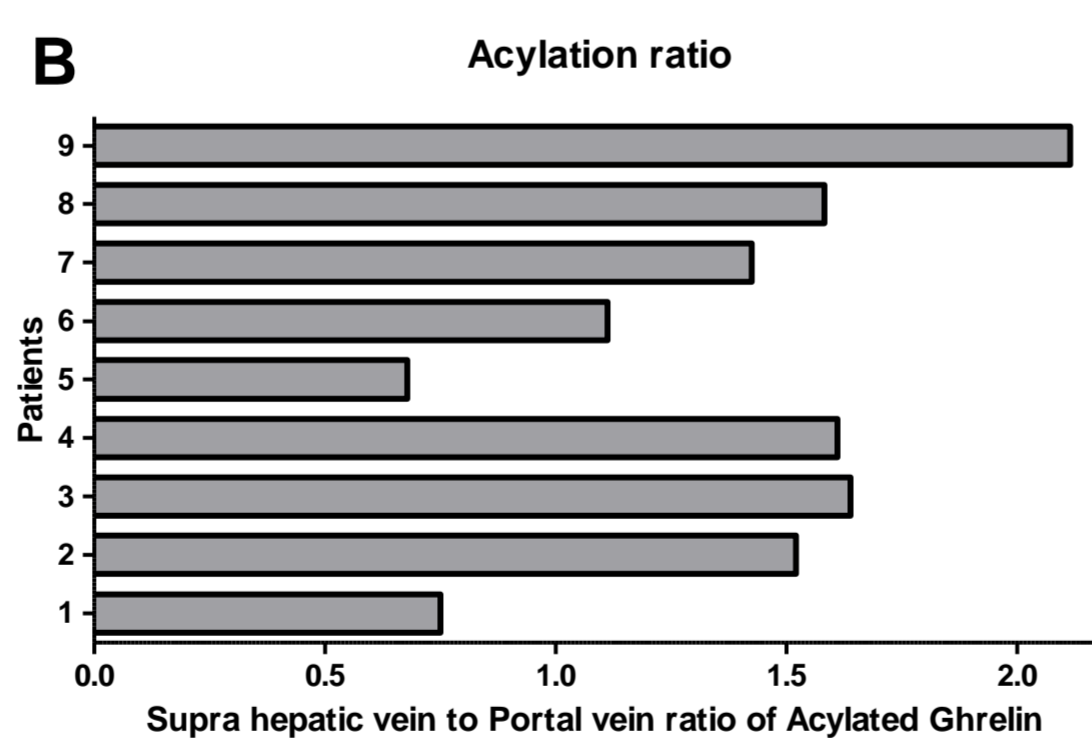
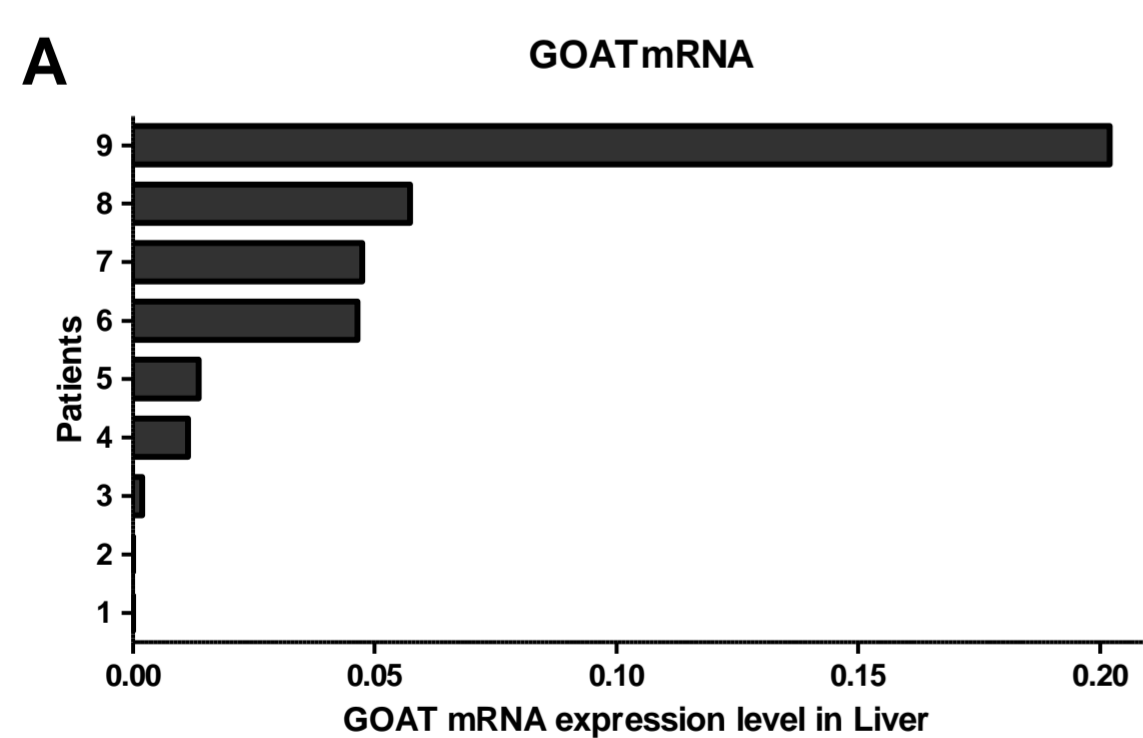


Figure 2: Expression de la GOAT (mRNA) (A) dans le foie et ratio d'acylation (B) chez les patients

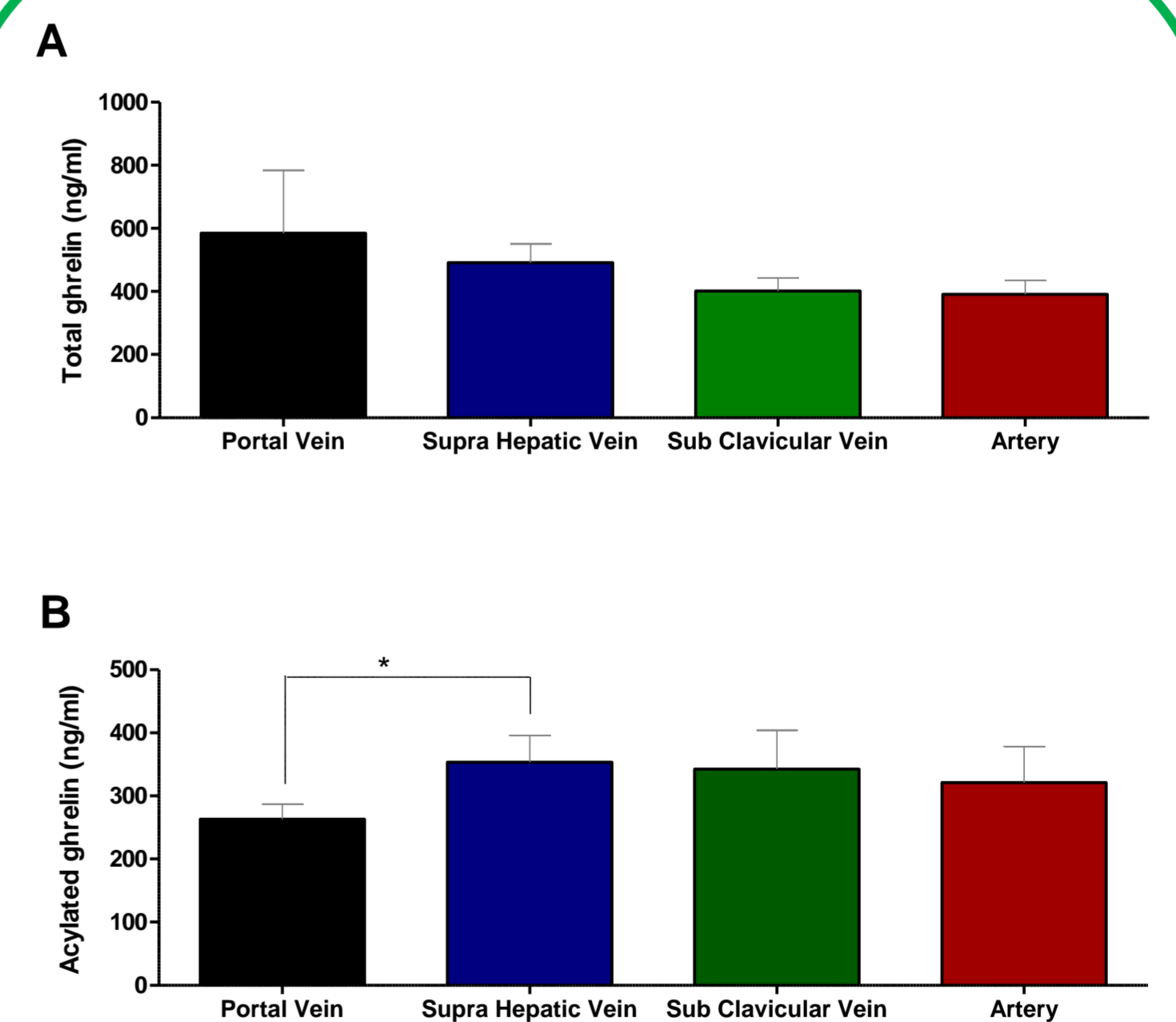


Figure 1: Ghréline totale et octanoylée au différents points de prélèvements. Statistique: *: $p < 0,05$

Parameters	P value	Correlation coefficient
Acylated to total ghrelin ratio in supra hepatic vein	0.016	0.75
Supra hepatic vein to portal vein ratio for Acylated ghrelin ratio (acylation liver ratio)	0.05	0.61
AST	0.003	0.91
IGF1	0.03	-0.78
FreeT3	0.04	0.77
CRP	0.05	-0.70

Tableau 2: Corrélation entre le niveau d'expression de la GOAT et les différents paramètres de l'étude

CONCLUSION: Ces données confirment la présence de la GOAT dans le foie avec une augmentation des taux de ghréline acylée corrélés suggérant fortement que l'acylation de la ghréline peut avoir lieu dans le foie chez l'humain.