## Rôles différentiels de la $\beta$ -arrestine 2 dans la signalisation des récepteurs du GLP-1 et du GIP dans les cellules $\beta$ pancréatiques

G. Bertrand, J. Obeid, M. Leduc, S. Costes, S. Dalle, MA Ravier Institut de Génomique Fonctionnelle UMR5203CNRS, INSERM U1191, Univ Montp I et II, Montpellier France. Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Introduction: La  $\beta$ -arrestine2 (ARRB2) est connue pour découpler les récepteurs couplés aux protéines G de la protéine G, induire leur internalisation et recruter de nouvelles voies de signalisation au récepteur activé. Plusieurs groupes ont rapporté une interaction directe du récepteur GLP-1 (GLP-1R) avec ARRB2, alors qu'une interaction avec le récepteur GIP (GIPR) est moins claire. Notre étude vise à déterminer si ARRB2 pourrait être impliquée dans la signalisation des deux récepteurs incrétines couplés positivement à l'adénylate cyclase via la protéine G $\alpha$ s de la cellule  $\beta$  pancréatique, les GLP-1R et GIPR.

Matériels et méthodes: Les expériences ont été réalisées dans les cellules  $\beta$  de souris ( $Arrb2^{+/+}$  ou  $Arrb2^{-/-}$ ) âgées de 4 mois. Les mesures d'AMPc (CAMPS-epac), d'activation endogène de la PKA (AKAR3) et de la [Ca²+]<sub>c</sub> (Fura2-LR) ont été évaluées par microscopie sur cellules  $\beta$  vivantes. La sécrétion d'insuline a été mesurée sur îlots isolés et dosée par HTRF (Homogenous Time Resolved Fluorescence).

**Résultats:** Les souris  $Arrb2^{-/-}$  présentent une meilleure tolérance orale au glucose associée à une élévation de la concentration d'insuline plasmatique (p<0,05), suggérant un effet incrétine potentialisé. La sécrétion d'insuline des îlots  $Arrb2^{-/-}$  isolés est augmentée en réponse au GLP-1 (10pM; p<0.05), alors qu'elle est diminuée en réponse au GIP (10nM; p<0.01). La sécrétion d'insuline est restaurée lorsque ARRB2 (ARRB2-GFP) est ré-exprimé dans les cellules  $\beta$  Arrb2-/-. Dans les cellules  $\beta$  Arrb2-/- l'AMPc, l'activation de la PKA, et les oscillations de  $[Ca^{2+}]_c$  sont plus élevées (p<0,01) en réponse au GLP-1 que dans les cellules  $Arrb2^{+/+}$ . En revanche, le recrutement de la PKA et les changements de la  $[Ca^{2+}]_c$  sont similaires dans les cellules  $Arrb2^{-/-}$  et  $Arrb2^{-/-}$  en réponse au GIP.

Conclusion: Notre étude révèle un rôle distinct de ARRB2 dans la signalisation des GLP-1R et GIPR sur cellules  $\beta$  primaires. ARRB2 contribue à un découplage partiel du GLP-1R pour la sécrétion d'insuline, alors qu'à l'inverse ARRB2 est requise pour l'effet insulinosécréteur du GIP. Ainsi, toute variation de l'expression de ARRB2, comme observé dans des conditions diabétogènes, pourrait, via une modulation différentielle de la signalisation des GLP-1R et GIPR, impacter l'effet incrétine.