

# ADIPONECTINE

## INTRODUCTION

Le tissu adipeux demeure un vaste champ de recherche. Il est ainsi bien connu que le tissu adipeux sert de réservoir d'énergie par le biais du stockage des graisses. De plus en plus de preuves suggèrent cependant que le tissu adipeux produit et sécrète plusieurs protéines. On pense que ces protéines régulent la fonction du tissu adipeux et affectent le métabolisme de l'ensemble de l'organisme.

**En 1985**, un travail pionnier présente la découverte d'[un ARNm régulé par le développement des adipocytes 3T3 et ce dernier code pour un nouvel homologue de la sérine protéase](#). Dans des conditions de culture appropriées, les cellules 3T3-F442A se différencient en adipocytes d'une manière qui ressemble au processus qui se produit pendant le développement du tissu adipeux. Un clone d'ADNc isolé de la banque d'adipocytes 3T3-F442A correspond à un ARNm qui est induit au moins 100 fois pendant la différenciation et code pour une protéine de 28 000 daltons lorsqu'elle est traduite in vitro. **Cette protéine a été désignée "28K"**.

**La même année** ce fut la découverte d'une [nouvelle protéine sérique similaire à la C1q, produite exclusivement dans les adipocytes](#). Cette étude présente une nouvelle protéine sécrétoire de 30 kDa, **Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa)**, qui est fabriquée exclusivement dans les adipocytes et dont l'ARNm est induit plus de 100 fois pendant la différenciation des adipocytes. Acrp30 est structurellement similaire au facteur de complément C1q et à une protéine spécifique de l'hibernation isolée du plasma de tamias de Sibérie ; elle forme de grands homo-oligomères qui subissent une série de modifications post-traductionnelles. Comme l'adipsine, **la sécrétion d'Acrp30 est augmentée par l'insuline, et Acrp30 est une protéine sérique abondante**. Acrp30 pourrait être un facteur qui participe au système délicatement équilibré de l'homéostasie énergétique impliquant la prise alimentaire et le catabolisme des glucides et des lipides. Ces expériences corroborent également l'existence d'une voie de sécrétion régulée par l'insuline dans les adipocytes.

Puis progressivement dans le même domaine de recherche on va identifier dans divers travaux les protéines suivantes. Comme mentionné plus haut il y avait eu [l'isolation de la protéine C1q](#) du complément humain. avec la composition complète en : amino acide de la C1q humaine .

Ce fut donc diverses études sur la protéine baptisée "[30 kDa adipocyte complement-related protein](#)" qui sera identifiée comme une nouvelle protéine sérique similaire à la C1q, produite exclusivement dans les adipocytes. Puis on va parler aussi de la protéine "[ACRP30](#)". Une nouvelle protéine sérique similaire à la C1q, produite exclusivement dans les adipocytes.

. Mais également en 1996 il sera effectué le clonage d'ADNc et l'expression d'un [nouveau facteur collagène spécifique de l'adipose, apM1](#) (AdiPose Most abundant Gene transcript 1).

Avec l'identification de diverse nomenclature pour un gène que l'on baptisa **ACDC**, **ACRP30**, **APM1**, **GBP28** pour finalement comme le montre les recherches de cette année 1996 la terminologie suivante sous le nom de **ADIPOQ**

Ainsi on a pu établir le tableau récapitulatif des séquences relatives à l'adiponectine comme montré ci-contre

| Tableau récapitulatif des différentes séquences de l'Adiponectine |         |            |                           |
|---|---------|------------|---------------------------|
| Protéine  | PM      | Locus gène | Distribution              |
| ADIPOQ  | 26,4 Da | 3q27       | Muscles et non Musculaire |

**En effet en 1996**, il va être isolé un nouveau gène spécifique de l'adipose, apM1, dont la transcription est la plus abondante dans la population d'ARNm du tissu adipeux humain. Le Northern blotting a révélé que le transcrit du gène apM1 humain est exclusivement exprimé dans le tissu adipeux. Le gène apM1 encode un cadre de lecture ouvert de 244 acides aminés contenant une séquence signal putative et des répétitions G-X-Y (66 acides aminés) suivies d'un groupe de résidus aromatiques près de l'extrémité C-terminale ayant une grande similarité locale avec les collagènes X et VIII et le facteur de complément C1q. Ainsi, l'apM1 est susceptible d'être une nouvelle protéine sécrétoire de type collagène produite exclusivement par le tissu adipeux.

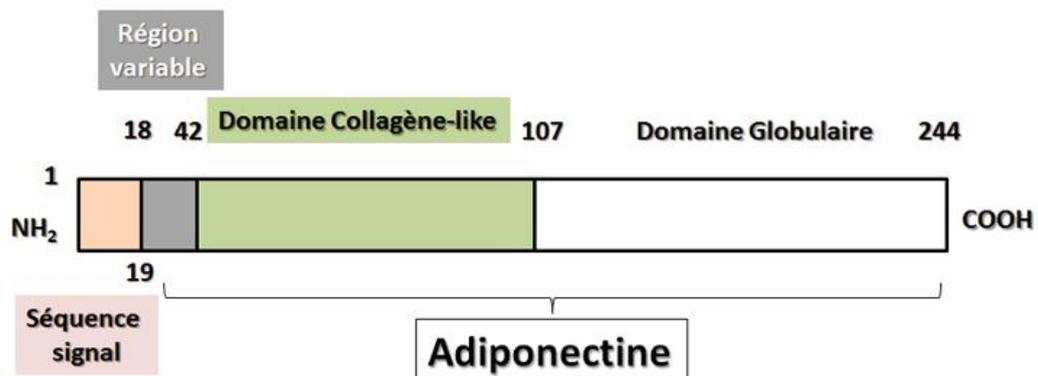
Mais aussi la même année ce sera l'isolation et la caractérisation de GBP28, une nouvelle protéine de liaison à la gélatine purifiée à partir du plasma humain. En utilisant son **affinité pour la gélatine-Cellulofine, une nouvelle protéine, GBP28** (protéine de liaison à la gélatine de 28 kDa), a été obtenue à partir de plasma humain. La GBP28 liée à la gélatine-Cellulofine a pu être éluée avec 1 M NaCl. Par l'analyse de ses séquences d'acides aminés amino-terminaux et des peptides obtenus par digestion protéasique, GBP28 a été identifié comme une nouvelle protéine. Il est donc évident que le clone d'ADNc apM1 code pour **GBP28 et que la protéine est spécifique du tissu adipeux. Le clone code pour un polypeptide de 244 acides aminés avec une séquence signal de sécrétion à l'extrémité amino-terminale, une petite région non hélicoïdale, un tronçon de 22 répétitions de collagène et un domaine globulaire.** Ainsi, GBP28 semble appartenir à une famille de protéines possédant un domaine de type collagène par lequel elles forment des homo-trimères, qui se combinent ensuite pour former des complexes oligomériques. Bien que sa fonction biologique ne soit pas encore claire, son expression spécifique dans les adipocytes suggère que GBP28 pourrait fonctionner comme un facteur endogène impliqué dans le catabolisme et le stockage des lipides ou dans le métabolisme du corps entier. Dans le schéma suivant figure la séquence primaire de l'adiponectine ainsi découverte cette année-là.

## Séquence primaire de l'Adiponectine

1  
 NH<sub>2</sub> MLLLGAVLLLLALPGHDQETTTQGPVLLPLPKGACTGWMAGIPGHPGH  
 NGAPGRDGRDGTTPGEKGEKGDPLIGPKGDIGETGVPGAEGPRGFPGIQ  
 GRKGEPGEGAYVYRSAFSVGLETYVTIPNMPPIRFTKIFYNQNHYDGSTG  
 KFHCNIPGLYYFAYHITVYMKDVKVSFLKDKAMLFTYDQYQENNVDQA  
 244  
 SGSVLLHLEVGQVWLQVYGEGERNGLYADNDNDSTFTGFLLYHDTN  
 COOH

Avec l'ensemble de ces données on va pouvoir dresser un rapide portrait-robot pour l'adiponectine mais aussi en déduire et ainsi en établir que cette protéine serait plutôt une protéine de forme globulaire dont les caractéristiques sont encore à bien établir au fil des recherches en cours. Pour autant comme présenté ci-contre un schéma représente le domaine de type collagène que l'on va définir au sein de cette protéine.

## Portrait robot de l'Adiponectine

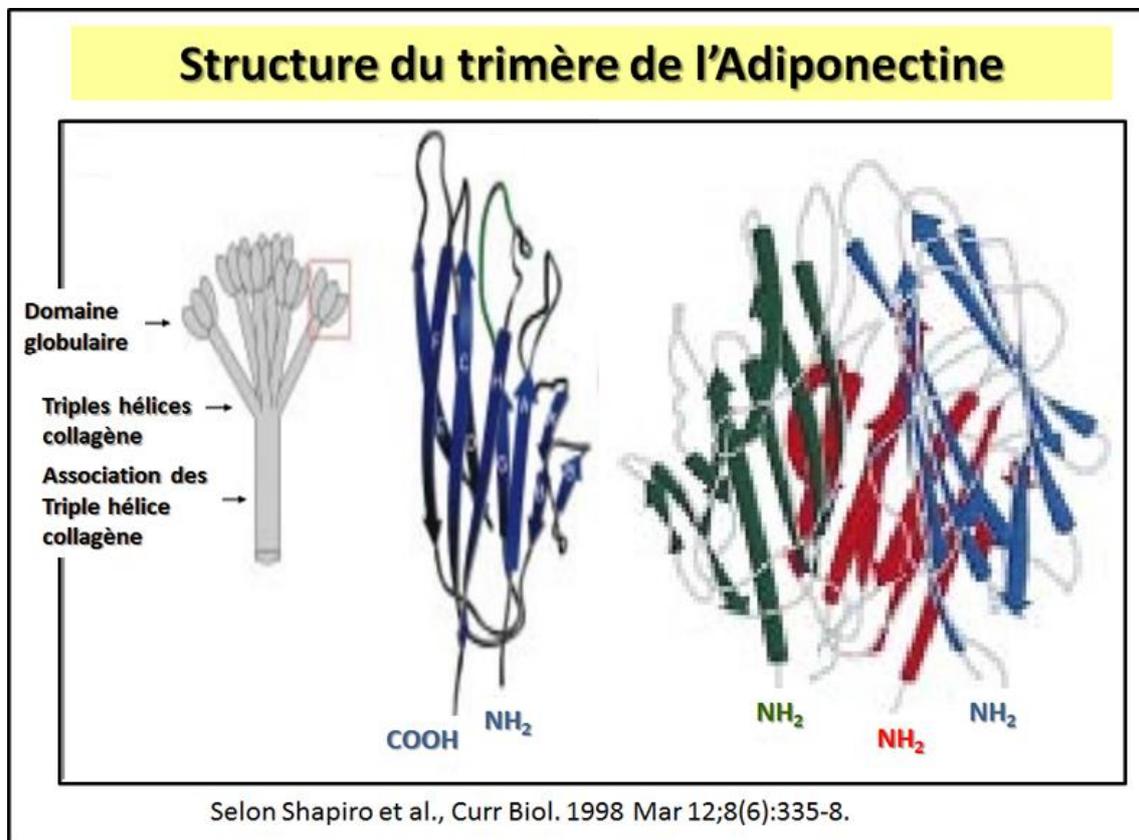


Selon Scherer et al., J Biol Chem. 1995 Nov 10;270(45):26746-9.

Inspiré de Nakamo et al., J. Biochem. 120, 803-812 (1996)

Ainsi dès 1998, on va posséder [des informations sur la structure cristalline d'une protéine de la famille du complément-1q](#) ce qui suggère un lien évolutif avec le facteur de nécrose tumorale. Il fut alors déterminé **la structure cristalline d'un fragment homotrimerique de l'ACRP30** à une résolution de 2,1 Å. La structure révèle une homologie inattendue avec le facteur de nécrose tumorale. La structure révèle une homologie inattendue avec la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF). Des topologies de repliement identiques, des conservations de résidus clés, et la similarité des interfaces de trimères et des positions

d'introns établissent fermement un lien évolutif entre les familles TNF et C1q. Nous suggérons que les TNF, qui contrôlent de nombreux aspects de l'inflammation, de l'immunité adaptative, de l'apoptose et de l'homéostasie énergétique, sont issus de la divergence d'une molécule de reconnaissance primordiale du système immunitaire inné. La connexion évolutive entre les protéines de type C1q et les TNFs met en lumière les fonctions partagées de ces deux groupes importants de protéines. Comme présenté ci-contre, une structure de la protéine ACRP30 de la famille C1q montre la structure quaternaire des protéines C1q. Trois protomères forment une triple hélice de collagène coiffée par une région trimérique gC1q. Ces trimères s'oligomérisent pour former un " bouquet ". Pour C1q, le bouquet contient six trimères, ce qui donne un complexe de 18 chaînes polypeptidiques, tandis que ACRP30/adiponectine semble comprendre seulement quatre trimères. Une partie correspondant à un **seul domaine de tête trimère est encadrée en rouge**. Ici est présenté seulement le diagramme en ruban du trimère du domaine gC1q de l'ACRP30/ Adiponectine.



**En 1999**, progressivement avec cette étude il va être [mieux connu l'organisation du gène de la protéine de liaison à la gélatine \(GBP28\)](#). Les séquences régulatrices de ce gène contiennent des éléments promoteurs putatifs, mais pas de « boîte TATA » typique. Le troisième exon de ce gène contient une longue séquence 3'-non traduite contenant trois répétitions Alu. L'organisation exon-intron de ce gène est très similaire à celle du gène obese, codant pour la leptine. Il est ainsi également rapporté la cartographie chromosomique de ce gène par hybridation in situ en fluorescence (FISH) en utilisant un fragment d'ADN génomique comme sonde. Le gène GBP28 a été localisé sur **le chromosome humain 3q27**. Les données de

séquence nucléotidique rapportées dans cet article apparaîtront dans les bases de données de séquence nucléotidique DDBJ/EMBL/GenBank avec les numéros d'accès ABO12163, ABO12164 ou ABO12165.

Par ailleurs, il sera admis que l'adiponectine est une adipocytokine anti-inflammatoire dont les niveaux sont inversement associés à la résistance à l'insuline, et il a été récemment démontré que la résistance à l'insuline est associée au risque de diabète de type 1 (DT1).

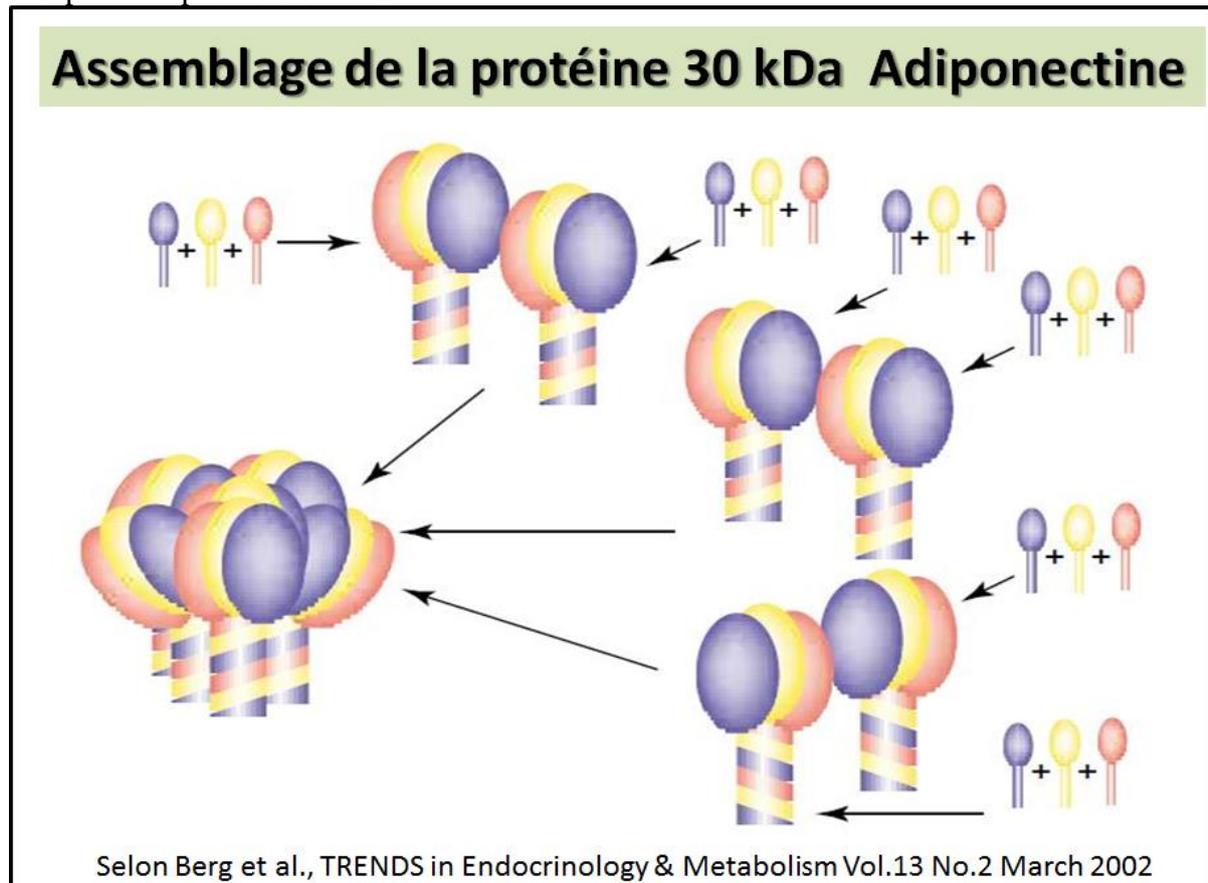
**En 2000**, une meilleure connaissance de la [protéine C1q quant à sa structure, sa fonction et ses récepteurs](#). Compte tenu des diverses fonctions que le C1q est censé remplir, on a supposé que plusieurs protéines de liaison au C1q pouvaient agir de concert, en tant que complexe récepteur du C1q, pour assurer les fonctions médiées par le C1q. Des avancées majeures ont été réalisées au cours des dernières années. Des expériences avec des souris homozygotes déficientes en C1q ont suggéré un rôle du C1q dans la modulation de la réponse immunitaire humorale, ainsi que dans la protection contre le développement de l'auto-immunité. **La structure cristalline récemment décrite de l'Acrp-30, qui est une protéine sérique sécrétée par les adipocytes, a révélé une nouvelle superfamille de protéines C1q/TNF.** Bien que les membres de cette superfamille puissent avoir des fonctions diverses, il peut y avoir un thème commun dans leur phylogénie et l'organisation modulaire de leurs domaines globulaires distinctifs..

**En 2001**, on va enfin posséder des informations complètes sur la [localisation chromosomique, le modèle d'expression et l'analyse du promoteur du gène de la souris](#) codant pour **la protéine sécrétoire spécifique des adipocytes Acrp30**. Il est ainsi démontré que la polyadénylation alternative donne lieu à deux espèces distinctes d'ARNm. Il est également découvert que l'expression de l'Acrp30 n'est induite qu'aux derniers stades du développement embryonnaire de la souris. Enfin, le promoteur d'Acrp30 de souris est caractérisé dans des cellules de culture de tissus. Enfin il est proposé que le promoteur Acrp30 ait le potentiel de conduire une forte expression de gènes hétérologues spécifiques des adipocytes chez les souris transgéniques.

Puis il sera mis en évidence l'existence de [modification de l'expression de GBP28 / Adiponectine dans le foie de souris](#) ayant reçu du tétrachlorure de carbone. Ces résultats suggèrent que le GBP28 circulant se lie aux matrices extracellulaires des hépatocytes pendant la phase initiale de la lésion hépatique induite par le CCl<sub>4</sub> et que les hépatocytes endommagés eux-mêmes ont commencé à produire du GBP28 par la suite. L'expression **induite de GBP28 a également été observée dans les cellules d'hépatome humain HepG2 après traitement par IL-6.** Ainsi, la **GBP28 / Adiponectine est également produite par le foie**, où elle subit une régulation transcriptionnelle induite par les lésions tissulaires.

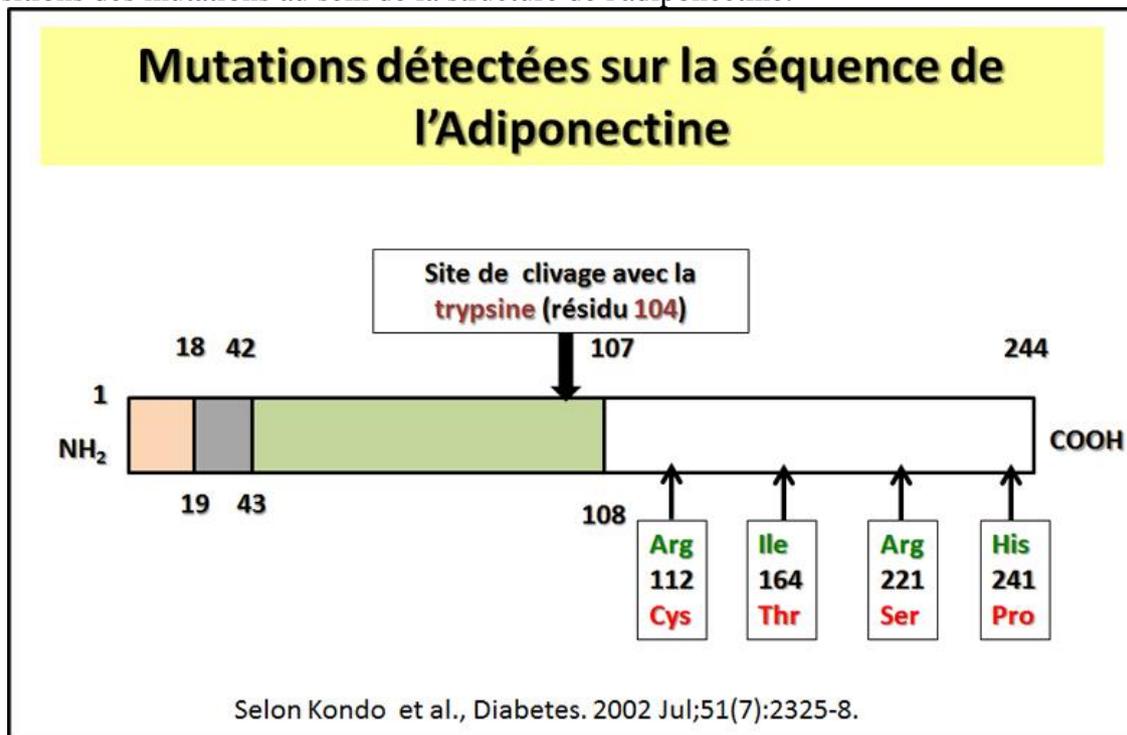
**En 2002**, une revue présente [des informations sur la protéine ACRP30/adiponectine](#). Elle représente une adipokine régulant le métabolisme du glucose et des lipides. Des versions complètes d'Acrp30 ou de ses fragments protéolytiques diminuent l'augmentation postprandiale des acides gras libres du plasma et améliorent la suppression de la production

hépatique de glucose médiée par l'insuline postabsorptive. Une forte corrélation entre les niveaux plasmatiques d'Acrp30 et la sensibilité systémique à l'insuline est bien établie et la protéine a des propriétés anti-athérogènes putatives qui sont pertinentes pour la prévention de la formation de plaques d'athérome. Le défi actuel est de comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels la protéine exerce ses multiples fonctions. . Une illustration issue de 'article en référence présente un modèle **d'assemblage de la protéine 30 kDa** liée au complément des adipocytes (Acrp30) en complexes comprenant jusqu'à 18 monomères. Trois monomères forment un trimère par le biais du domaine globulaire, **et les trimères s'associent par des interactions au sein du domaine collagénique**. Quatre à six trimères s'associent de manière non covalente par l'intermédiaire de leurs domaines collagéniques pour former un complexe de poids moléculaire élevé.



Il va être ensuite, dans ce travail , mieux défini l'[activation dépendante de l'état d'oligomérisation de la voie de signalisation NF-kappa B par la protéine 30 kDa liée au complément des adipocytes \(Acrp30\)](#). Ainsi il a été évalué si Acrp30 est une molécule de signalisation en recherchant des éléments promoteurs ou amplificateurs qui répondent à Acrp30 ou à son domaine trimérique globulaire C-terminal isolé, gAcrp30. L'ajout d'Acrp30 aux myocytes ou aux myotubes C2C12 a entraîné l'activation du facteur de transcription NF-kappa B d'une manière qui dépend de la phosphorylation et de la dégradation de I kappa B-alpha. Il est important de noter que seules les isoformes hexamériques et plus grandes de **l'Acrp30 ont activé le NF-kappa B ; l'Acrp30 trimérique ou le gAcrp30 n'ont pas pu activer le NF-kappa B**. Nos données indiquent que l'oligomérisation de l'Acrp30 est importante pour au moins certaines de ses activités biologiques, et que les changements dans l'abondance relative de chaque isoforme oligomérique dans le plasma peuvent réguler l'activité de l'Acrp30.

Cette année-là il fut mis en évidence une [association entre des mutations de l'adiponectine et le diabète de type 2](#) : un gène candidat pour le syndrome de résistance à l'insuline . Il a ainsi été identifié quatre mutations faux-sens (R112C, I164T, R221S et H241P) dans le domaine globulaire. Parmi ces mutations, **la fréquence de la mutation I164T était significativement plus élevée chez les patients diabétiques de type 2 que chez les sujets témoins appariés en termes d'âge et d'IMC (P < 0,01)**. De plus, les concentrations plasmatiques d'adiponectine des sujets porteurs de la mutation I164T étaient plus faibles que celles des sujets sans mutation. Tous les sujets porteurs de la mutation I164T présentaient certaines caractéristiques du syndrome métabolique, notamment l'hypertension, l'hyperlipidémie, le diabète et l'athérosclérose. Nos résultats suggèrent que la mutation I164T est associée à une faible concentration plasmatique d'adiponectine et au diabète de type 2. Mutations génétiques et concentration plasmatique d'adiponectine. Un schéma résume la situation du domaine et les positions des mutations au sein de la structure de l'adiponectine.



Puis ce sera un **travail sur l'adiponectine** et le [lien entre l'excès d'adiposité et une éventuelle relation avec les comorbidités associées](#). L'adiponectine peut également être impliquée dans la modulation de l'inflammation. Les effets antiathérogènes et autres des thiazolidinediones ont été expliqués par leur effet direct sur l'adiponectine. En conclusion, l'adiponectine a des effets anti-inflammatoires et antiathérogènes ainsi que de multiples effets bénéfiques sur le métabolisme. Il n'est donc pas surprenant que le traitement par l'adiponectine ait été testé dans des modèles animaux d'obésité, et qu'il se soit avéré capable d'améliorer l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie sans induire de prise de poids, voire en induisant une perte de poids dans certaines études. Contrairement aux agents qui exercent leurs effets au niveau central, **les effets de l'adiponectine semblent être médiés par la périphérie**. Les preuves d'une association entre l'adiponectine et les complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité ne cessent de croître.

En 2003, dans cette étude il va être établi qu'il y a une [sécrétion altérée d'adiponectine mutante qui est associée à un syndrome métabolique](#). L'étude actuelle a révélé que la protéine mutante d'adiponectine présentait un état d'oligomérisation similaire à celui du type sauvage, tel que déterminé par chromatographie par filtration sur gel, et que cette protéine mutante présentait une activité insulinosensible normale. Pour autant une étude « pulse-chase » montrait une sécrétion anormale de la protéine mutante à partir des tissus adipeux. Ces résultats suggèrent que **la mutation I164T de l'adiponectine était associée à l'hypoadiponectinémie par le biais d'une sécrétion altérée** dans le plasma, ce qui peut contribuer au développement du syndrome métabolique.

Cette autre analyse porte sur le rôle de la [nouvelle hormone dérivée des adipocytes, l'adiponectine, dans les maladies humaines](#). L'adiponectine accroît la sensibilité à l'insuline en augmentant l'oxydation des graisses, ce qui entraîne une réduction des taux d'acides gras circulants et une diminution des teneurs en triglycérides intracellulaires dans le foie et les muscles. Cette protéine supprime également l'expression des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales vasculaires et la production de cytokines par les macrophages, inhibant ainsi les processus inflammatoires qui se produisent au cours des premières phases de l'athérosclérose. Au vu de ces données, il est possible que l'hypoadiponectinémie joue un rôle dans le développement de la maladie vasculaire athérosclérotique. En résumé, **la capacité de l'adiponectine à augmenter la sensibilité à l'insuline, associée à ses propriétés anti-inflammatoires et anti-athérogènes, font de cette nouvelle adipocytokine un outil thérapeutique prometteur** pour l'avenir, avec des applications potentielles dans les états associés à de faibles niveaux d'adiponectine plasmatique.

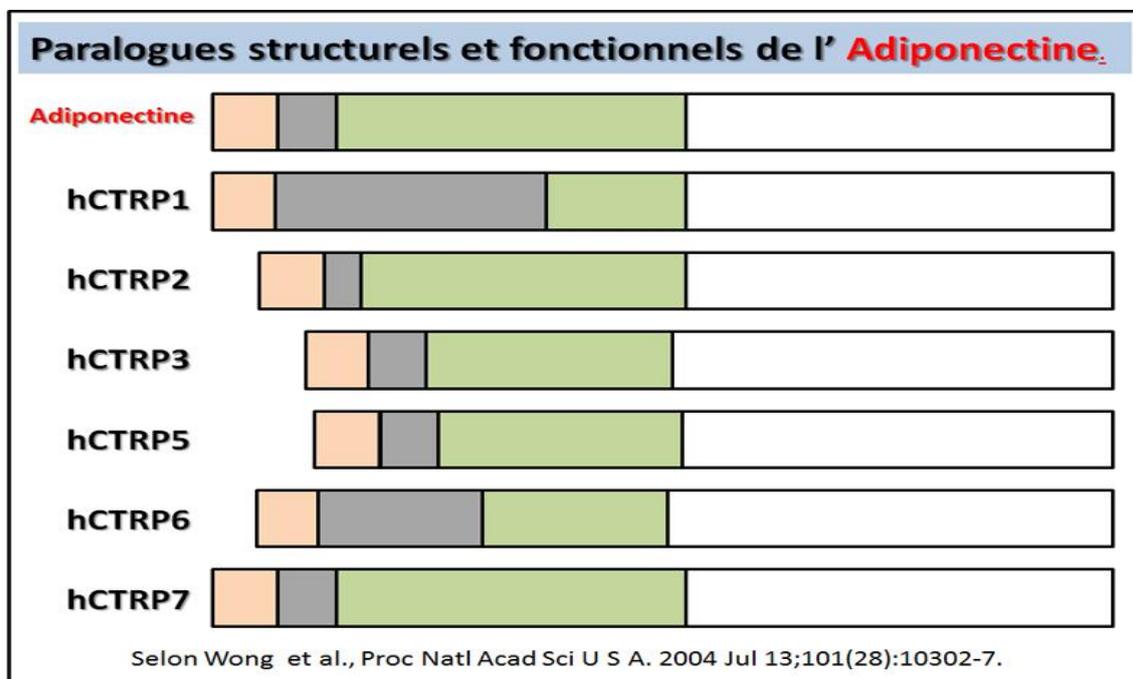
Cette année-là une revue présente [l'adiponectine comme un régulateur de l'homéostasie énergétique](#). L'adiponectine, une protéine produite exclusivement dans le tissu adipeux, est présente dans le sérum en concentration relativement élevée. Sa concentration est diminuée chez les personnes obèses et les diabétiques de type 2. Administrée à des souris, **l'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, et semble augmenter l'oxydation des acides gras libres** dans les muscles. L'adiponectine est susceptible d'être impliquée dans la régulation de l'homéostasie énergétique.

Il est alors fait selon ce travail une [relation entre obésité, adiponectine et maladie inflammatoire vasculaire](#). L'adiponectine agit comme une protéine plasmatique anti-inflammatoire et anti-athérogène. **L'adiponectine est un modulateur endogène biologiquement pertinent du remodelage vasculaire** qui relie l'obésité et les maladies vasculaires.

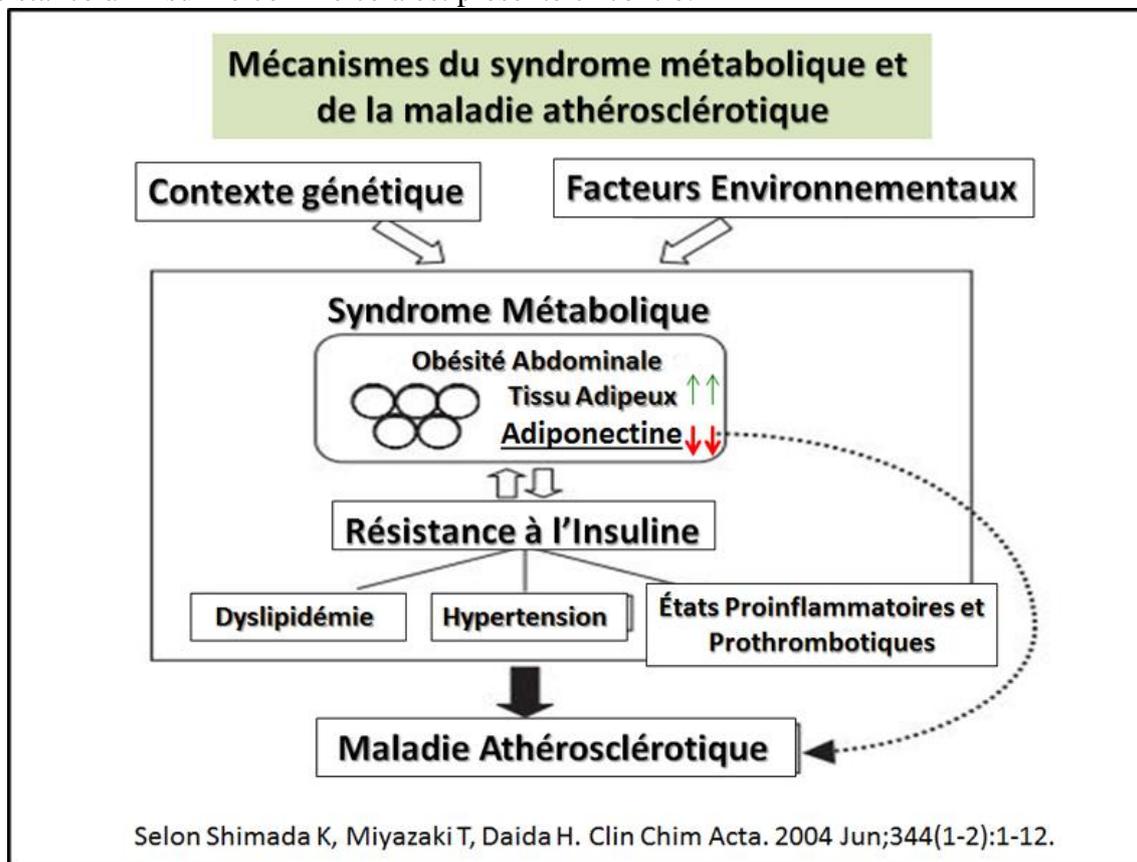
Puis cette analyse va permettre de considérer [l'adiponectine/Acrp30 comme un facteur sécrétoire spécifique des adipocytes](#). On y relate sa pertinence physiologique au cours du développement. Le rôle important que joue le tissu adipeux dans l'homéostasie énergétique en tant que compartiment de stockage des triglycérides est apprécié depuis longtemps. L'identification de la leptine comme une hormone clé impliquée dans le contrôle central du métabolisme énergétique a suggéré que les adipocytes utilisent également des hormones polypeptidiques pour influencer les processus métaboliques à distance. Les progrès récents réalisés dans **la caractérisation du rôle physiologique de l'adiponectine soulignent le rôle**

**important du tissu adipeux en tant qu'organe endocrinien** et son rôle central dans le réglage fin de la réactivité à l'insuline hépatique et musculaire.

En 2004, il est alors résumé que l'on avait en fait une [grande famille de paralogues structurels et fonctionnels identique à la structure de l' Acrp30/ Adiponectine](#). Cette revue va décrire une famille largement exprimée et hautement conservée de paralogues de l'adiponectine désignés sous le nom de C1q/tumor necrosis factor-alpha-related proteins (CTRP) 1-7. Cette présente étude, se concentre sur mCTRP2, le paralogue de la souris le plus similaire à l'adiponectine. À des concentrations nanomolaires, la mCTRP2 produite par une bactérie induit rapidement la phosphorylation de la protéine kinase activée par l'AMP, de l'acétyl-CoA carboxylase et de la protéine kinase activée par des agents mitogènes dans les myotubes C2C12, ce qui entraîne une augmentation de l'accumulation de glycogène et de l'oxydation des acides gras. La découverte d'une famille de paralogues de l'adiponectine a des implications pour la compréhension du contrôle de l'homéostasie énergétique et pourrait fournir de nouvelles cibles pour une intervention pharmacologique dans les maladies métaboliques telles que le diabète et l'obésité. Identification d'une famille de paralogues de l'adiponectine Acrp30. Les paralogues de l'adiponectine, CTRP 1-7, ont été identifiés en recherchant dans les bases de données EST et génomiques de GenBank la séquence d'ADNc de l'adiponectine. Les séquences d'acides aminés prédites de **toutes les CTRP partagent une organisation modulaire similaire à celle de l'adiponectine et consistent en quatre domaines distincts** : un peptide signal une courte région variable un domaine collagénique avec des répétitions Gly-X-Y de différentes longueurs et un domaine globulaire C-terminal homologue au complément C1q.



Selon cette analyse il y a une [relation forte entre Adiponectine et maladie athérosclérotique](#). Les mécanismes expliquant la relation entre l'adiponectine et la résistance à l'insuline suggèrent que l'adiponectine et le facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha s'inhibent mutuellement l'expression et la production dans les adipocytes. Les thiazolidinediones, qui sont des agents sensibilisant à l'insuline, ont augmenté la production d'adiponectine en renforçant directement son expression génétique. Le domaine globulaire C-terminal de l'adiponectine pourrait jouer un rôle central dans ses effets protecteurs contre l'athérosclérose. Les récepteurs 1 (AdipoR1) et 2 (AdipoR2) de l'adiponectine sont exprimés de manière ubiquitaire dans la plupart des organes, en particulier dans les muscles squelettiques pour l'AdipoR1 et dans le foie pour l'AdipoR2. Avec la perspective de futures recherches fondamentales et cliniques sur la relation entre structure moléculaire et récepteur, l'adiponectine pourrait devenir une cible prometteuse pour de futures investigations dans la réduction de la morbidité et de la mortalité de la maladie athérosclérotique. Un schéma résume les **mécanismes du syndrome métabolique et de la maladie athérosclérotique**. L'accumulation de tissu adipeux entraîne une hypoadiponectinémie et le développement d'une résistance à l'insuline comme cela est présenté ci-contre.



Il est alors possible de faire le point sur [la distribution de l'Adiponectine de l'adipocyte au muscle squelettique](#). L'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline dans les muscles squelettiques et le foie, par une stimulation de l'oxydation des acides gras et de l'utilisation du glucose. Les thiazolidinediones augmentent l'expression et la synthèse de l'adiponectine par le biais du PPARgamma, bien que le mécanisme précis reste controversé. La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) est la principale cible de l'adiponectine. L'adiponectine, de toute évidence, est un modulateur majeur du métabolisme du glucose et des lipides chez les sujets insulino-sensibles et/ou régulateurs de l'insulino-sensibilité, chez les sujets obèses et/ou intolérants au glucose, ainsi que dans le diabète sucré de type 2. Des travaux récents et les

**liens entre la résistance à l'insuline, le tissu adipeux, l'adiponectine et sa sécrétion renforcée par le PPARgamma sont passés en revue dans cet article.**

Ainsi selon cet article il est possible de voir **l'adiponectine**, [comme le chaînon manquant de la résistance à l'insuline et de l'obésité](#). L'objectif de cette étude est de fournir une vue d'ensemble des altérations métaboliques survenant dans la résistance à l'insuline ainsi que de passer en revue les rôles biologiques de l'adiponectine, notamment dans la régulation de l'oxydation des acides gras et de l'action de l'insuline. L'adiponectine est le produit génétique le plus abondant dans le tissu adipeux et représente 0,01 % des protéines plasmatiques totales. Le taux d'adiponectine plasmatique est diminué en cas d'obésité, tant chez les enfants que chez les adultes, et il est associé négativement à l'insuline plasmatique et positivement aux triglycérides plasmatiques. Un faible taux d'adiponectine diminue l'oxydation des acides gras dans les muscles. Des données récentes ont démontré que les effets de l'adiponectine sont médiés par l'interaction avec les récepteurs musculaires et hépatiques par l'activation de l'AMP kinase, la "jauge à carburant" cellulaire, qui à son tour inhibe l'acétyl CoA carboxylase et augmente la bêta-oxydation des acides gras. Comme il n'existe pas encore d'adiponectine recombinante disponible pour l'homme, **les effets directs de l'adiponectine** sur le métabolisme humain restent inconnus, mais **cette hormone semble prometteuse dans le traitement de l'obésité et des troubles métaboliques associés.**

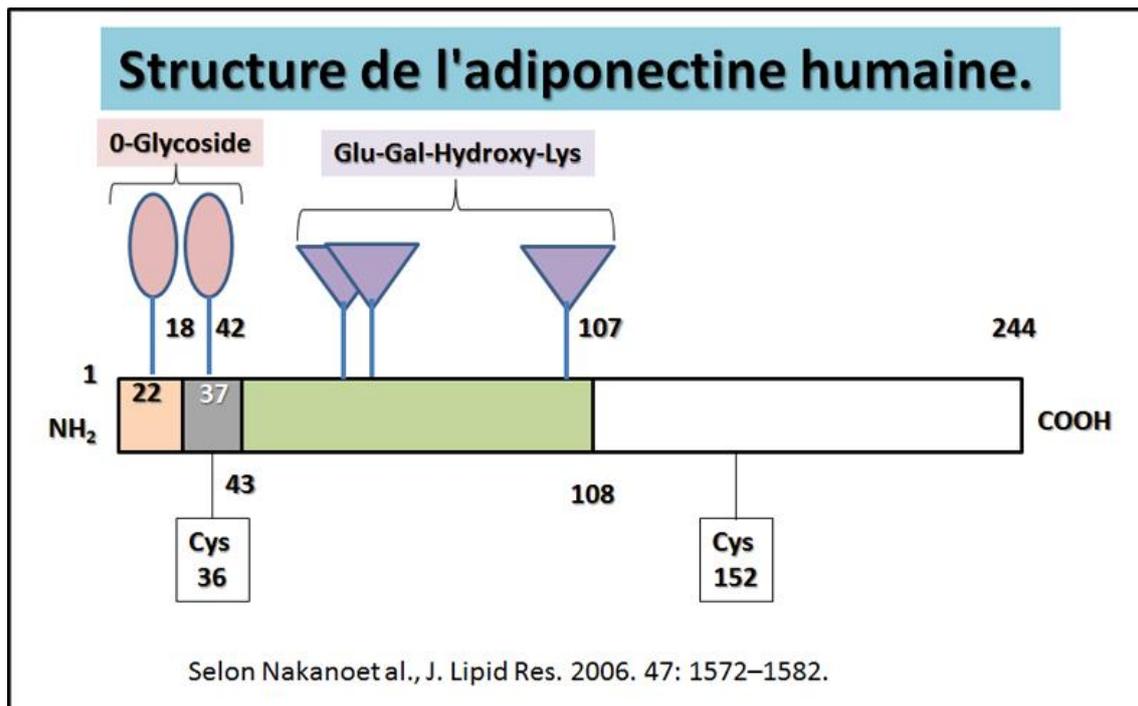
**En 2005**, il est fait un bilan dans cette revue sur [les connaissances actuelles de l'adiponectine et des récepteurs de l'adiponectine](#). Il a déjà été mis en évidence que l'AdipoR1 et l'AdipoR2 servent de récepteurs pour l'adiponectine globulaire et l'adiponectine complète et qu'ils sont les médiateurs de l'augmentation des activités de la protéine kinase activée par l'AMP, du récepteur alpha ligand activé par le peroxydase, de l'absorption du glucose et de l'oxydation des acides gras par l'adiponectine. L'obésité a diminué les niveaux d'expression d'AdipoR1/R2, réduisant ainsi la sensibilité à l'adiponectine, ce qui conduit finalement à la résistance à l'insuline, le fameux "cercle vicieux". Plus récemment, nous avons montré que l'osmotine, qui est un ligand pour l'homologue de l'AdipoR chez la levure (PHO36), activait l'AMPK via l'AdipoR dans les myocytes C2C12. **Cela pourrait faciliter le développement efficace d'agonistes du récepteur de l'adiponectine. Les agonistes du récepteur de l'adiponectine et les sensibilisateurs de l'adiponectine** devraient servir de stratégies de traitement polyvalentes pour les maladies liées à l'obésité telles que le diabète et le syndrome métabolique.

**En 2006**, il est alors mis en évidence dans ce travail de [la présence de la cartducine, un paralogue d'Acrp30/adiponectine](#), est induite pendant la différenciation chondrogénique et favorise la prolifération des précurseurs chondrogéniques et des chondrocytes. Afin d'élucider l'action directe de la cartducine sur les cellules, la protéine cartducine recombinante a été exprimée et purifiée à partir d'*Escherichia coli*. La cartducine recombinante forme

potentiellement des homo-oligomères et favorise la prolifération des cellules progénitrices chondrogènes N1511 et des cellules chondrocytaires HCS-2/8 de manière dose-dépendante. En revanche, la cartducine n'a pas affecté la production de glycosaminoglycane sulfaté (sGAG) dans ces cellules. **Ces résultats indiquent que la cartducine est un nouveau facteur de croissance et qu'elle joue un rôle important dans la régulation de la chondrogenèse et du développement du cartilage** par son action stimulante directe sur la prolifération des précurseurs chondrogéniques et des chondrocytes.

Plus tard, avec cette approche il va être [mieux identifié la région amino-terminale de l'adiponectine comme domaine physiologiquement fonctionnel](#). Notamment, un fragment peptidique (DQETTTQGPGVLLPLPKGACTGWMA) correspondant aux résidus d'acides aminés 17-41 de l'adiponectine humaine pouvait se lier à des types de cellules restreints et bloquer l'expression du gène de la cyclooxygénase-2 induite par l'adiponectine et la production de prostaglandine E2 dans les cellules stromales MS-5. De plus, la délétion de sa région amino-terminale a réduit ses capacités à inhiber non seulement l'agrégation plaquettaire induite par le collagène mais aussi la stéatose hépatique induite par le régime alimentaire. Ces données indiquent que **la région amino-terminale de l'adiponectine est un domaine physiologiquement fonctionnel et qu'un nouveau récepteur, qui reconnaît la région amino-terminale de l'adiponectine**, peut exister sur certains types de cellules. Des recherches supplémentaires contribueront à la compréhension des mécanismes moléculaires des fonctions de l'adiponectine ainsi qu'à la conception de nouvelles stratégies pour le traitement des patients présentant une résistance à l'insuline, un dysfonctionnement vasculaire et une inflammation chronique.

Cette année-là une étude présente un [nouveau test immuno-enzymatique spécifique de l'adiponectine de haut poids moléculaire \(HMW\)](#). La forme HMW de l'adiponectine ont été suggérés pour réagir avec le trimère intact de l'adiponectine. Avec ces anticorps monoclonaux, nous avons développé un système ELISA en sandwich pour quantifier l'adiponectine dans le sérum humain. Sa spécificité a été vérifiée par l'analyse de fractions de sérum séparées par chromatographie par filtration sur gel, et notre système ELISA s'est avéré spécifique de l'adiponectine HMW. Avec ce nouveau système ELISA, les concentrations d'adiponectine HMW étaient de 8,4 +/- 5,5 microg/ml (moyenne +/- SD) chez les femmes en bonne santé et de 6,2 +/- 3,6 microg/ml chez les hommes en bonne santé. De plus, il a été démontré que le sérum présentant **une concentration d'adiponectine HMW plus faible avait un ratio HMW plus faible (c'est-à-dire adiponectine HMW/ adiponectine totale)**. L'illustration suivante représente la **structure actuellement connue de l'adiponectine humaine**. Un schéma permet de résumer que la protéine consiste en une séquence signal N-terminale de 18 acides aminés suivie d'une séquence de 24 acides aminés dans laquelle deux chaînes O-glycosides sont attachées à la thréonine 22 et à la thréonine 37. Cette région est suivie d'un tronçon de 22 répétitions de collagène, et les 137 acides aminés C-terminaux forment un domaine globulaire. Grâce au domaine globulaire C-terminal et au domaine collagène, trois monomères d'adiponectine forment un trimère stable, et ces trimères se multimérisent ensuite pour former des formes bouquet.

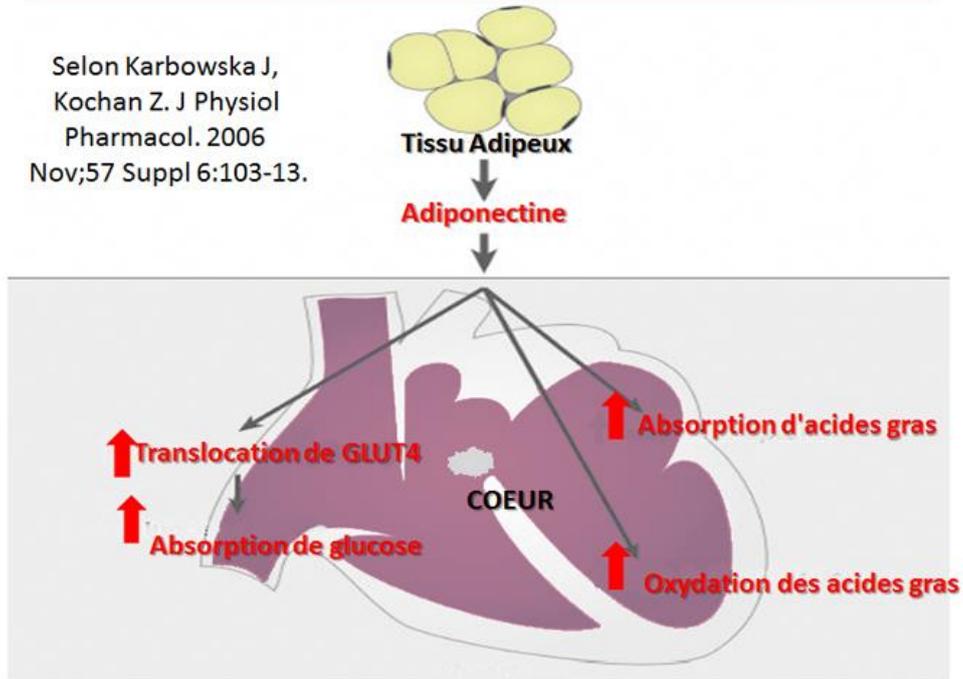


Il est alors confirmé que [l'adiponectine serait bien une adipokine clé dans le syndrome métabolique](#). Ainsi, l'adiponectine pourrait être le mécanisme commun par lequel le TNF- $\alpha$  favorise, et les thiazolidinediones suppriment, la résistance à l'insuline et l'inflammation. Deux récepteurs de l'adiponectine, appelés AdipoR1 et AdipoR2, ont été identifiés et sont exprimés de manière ubiquitaire. L'AdipoR1 est le plus fortement exprimé dans les muscles squelettiques et a pour principale action d'activer l'AMPK, et donc de favoriser l'oxydation des lipides. L'AdipoR2 est le plus exprimé dans le foie, où il améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la stéatose via l'activation de l'AMPK et l'augmentation de l'activité du récepteur alpha ligand activé par les peroxysomes. La T-cadhérine, qui est exprimée dans l'endothélium et les muscles lisses, a été identifiée comme une protéine de liaison à l'adiponectine avec une préférence pour les multimères d'adiponectine HMW. Compte tenu des faibles niveaux d'adiponectine chez les sujets atteints du syndrome métabolique et de l'effet bénéfique de l'adipokine dans les études animales, **il existe un potentiel intéressant pour la thérapie de remplacement de l'adiponectine dans la résistance à l'insuline et les troubles connexes.**

Par ailleurs il est mieux déterminé un rôle de [l'adiponectine dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides](#). L'adiponectine améliore l'oxydation des acides gras dans les muscles squelettiques et cardiaques ainsi que dans le foie, réduisant ainsi la teneur en triglycérides dans ces tissus. De plus, elle stimule l'absorption du glucose par les muscles squelettiques et cardiaques et inhibe la production de glucose par le foie, réduisant ainsi la glycémie. Cette revue se concentre sur les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les effets de l'adiponectine sur le métabolisme des glucides et des lipides dans le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le foie. Un schéma montre les effets de **l'adiponectine sur le métabolisme des glucides et des acides gras plus particulièrement dans le muscle cardiaque.**

## Adiponectine et métabolisme des glucides et des acides gras dans le muscle cardiaque.

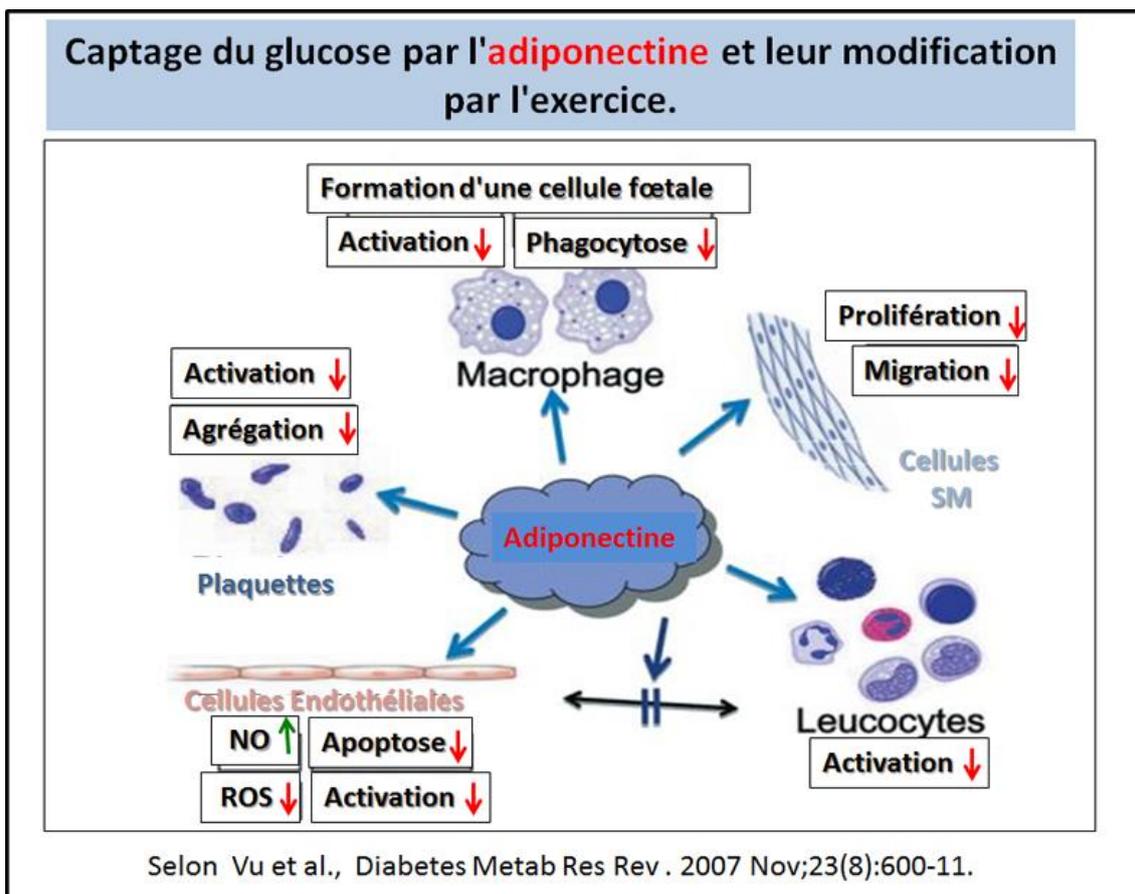
Selon Karbowska J,  
Kochan Z. J Physiol  
Pharmacol. 2006  
Nov;57 Suppl 6:103-13.



En 2007, on va trouver dans ce travail de [nouvelles informations sur le rôle de la résistance à l'insuline dans la prédiction de la progression vers le diabète de type 1](#). Il existe ainsi dans ce travail des preuves claires de l'association entre la résistance à l'insuline et la progression vers le diabète de type 1. La combinaison du FPIR et du HOMA-IR pourrait être utilisée comme un meilleur indicateur métabolique du risque de diabète de type 1 pour la prédiction et suggère des stratégies d'intervention possibles pour la prévention du diabète.

Il existe avec cette analyse de nouvelles données sur [la circulation de l'adiponectine et l'expression du récepteur de l'adiponectine dans le muscle squelettique](#) avec **en particulier les effets de l'exercice**. Il est ainsi intéressant de noter que les effets de l'exercice sur la sensibilité à l'insuline ont des effets métaboliques similaires à ceux de l'adiponectine, dans la mesure où l'exercice favorise également l'absorption du glucose dans les muscles et augmente les taux d'oxydation des acides gras. Des études récentes ont commencé à examiner le rôle potentiel de l'adiponectine dans la médiation de l'action insulino-sensibilisante de l'exercice en étudiant les changements des niveaux d'adiponectine plasmatique et l'expression du récepteur de l'adiponectine (AdipoR) spécifique au tissu. Dans cette revue, il a été résumé les principaux résultats obtenus à ce jour qui suggèrent que les changements dans l'expression des isoformes d'AdipoR dans les muscles squelettiques, plutôt que les niveaux d'adiponectine totale circulante, peuvent avoir une importance physiologique. Un schéma représente les mécanismes régulant le **captage du glucose par l'adiponectine et leur modification par l'exercice**. Comme le montre la figure 1, les taux d'adiponectine totale dans le plasma peuvent

être modifiés (triangle rouge) lors de l'exercice, mais il est nécessaire de distinguer les modifications des formes trimérique, hexamérique et oligomérique de l'adiponectine dans la circulation, ainsi que la production potentielle d'adiponectine globulaire. **Ces diverses formes d'adiponectine se lient avec des affinités différentes à deux isoformes de récepteurs (AdipoR1 et AdipoR2) et médient une translocation accrue de GLUT4 vers la surface cellulaire et l'absorption du glucose dans les cellules musculaires squelettiques** via les voies de signalisation AMPK et insulin-like. Il est intéressant de noter que des travaux récents ont mis en évidence la capacité de l'exercice physique à modifier l'expression de ces récepteurs, ce qui pourrait représenter un lieu moléculaire important où l'exercice physique pourrait modifier l'action de l'adiponectine.



En 2008, il s'agit dans cette étude de mieux comprendre le [polymorphisme structurel de l'adiponectine oligomérique visualisé par microscopie électronique](#). Les reconstructions présentées suggèrent que le domaine structuré N-terminal, correspondant approximativement au volume attendu pour l'assemblage octadécamérique des 27 acides aminés terminaux, est crucial pour la formation du HMW fonctionnellement actif. D'autre part, la **flexibilité conformationnelle des trimères à l'extrémité C peut permettre à l'HMW d'accéder et de regrouper des ligands cibles disparates se liant aux domaines globulaires**, ce qui peut être nécessaire pour activer la signalisation cellulaire conduisant à la remarquable diversité fonctionnelle de l'adiponectine.

Une nouvelle revue sur l'[Adiponectine, on trouve ici une mise à jour complète des données sur ce sujet](#). Les voies de signalisation de l'adiponectine comprennent au moins deux

récepteurs putatifs (AdipoR1 et AdipoR2). Des moyens d'améliorer la bioactivité de l'adiponectine sont activement recherchés. Dans l'obésité, la réduction de l'inflammation chronique du tissu adipeux et de l'infiltration des macrophages dans celui-ci pourrait être bénéfique pour inverser la régulation négative de l'expression du gène de l'adiponectine par les cytokines pro-inflammatoires. Sur le plan pharmacologique, les thiazolidinediones et les bloqueurs des récepteurs cannabinoïdes-1 (par exemple, le rimonabant) augmentent l'adiponectine plasmatique et l'expression du gène dans les adipocytes. Enfin, l'activation d'AdipoR pour imiter les actions de **l'adiponectine pourrait s'avérer bénéfique pour réduire les facteurs de risque métabolique dans des conditions, telles que l'obésité, où une faible adiponectinémie prévaut.**

Il est plus particulièrement étudié dans cette analyse les [effets vasculaires de l'adiponectine en tant que mécanismes moléculaires et intervention thérapeutique potentielle](#). L'adiponectine exerce ses effets vasculoprotecteurs par ses actions directes dans le système vasculaire, telles que l'augmentation de la production endothéliale de NO, l'inhibition de l'activation des cellules endothéliales et de l'interaction endothélium-leucocyte, l'amélioration de la phagocytose et la suppression de l'activation des macrophages, de la transformation des macrophages en cellules de mousse et de l'agrégation plaquettaire. En outre, l'adiponectine réduit la formation de néointima par une inhibition de la prolifération des muscles lisses dépendant de l'oligomérisation. La présente revue met en évidence les avancées récentes de la recherche dans la révélation des mécanismes moléculaires qui sous-tendent les actions vasculaires de l'adiponectine et **discute des stratégies potentielles d'utilisation de l'adiponectine ou de ses voies de signalisation comme cibles thérapeutiques** pour combattre les maladies métaboliques et vasculaires liées à l'obésité. Un schéma résume la manière dont l'adiponectine exerce ses activités vasculoprotectrices par le biais de multiples mécanismes.

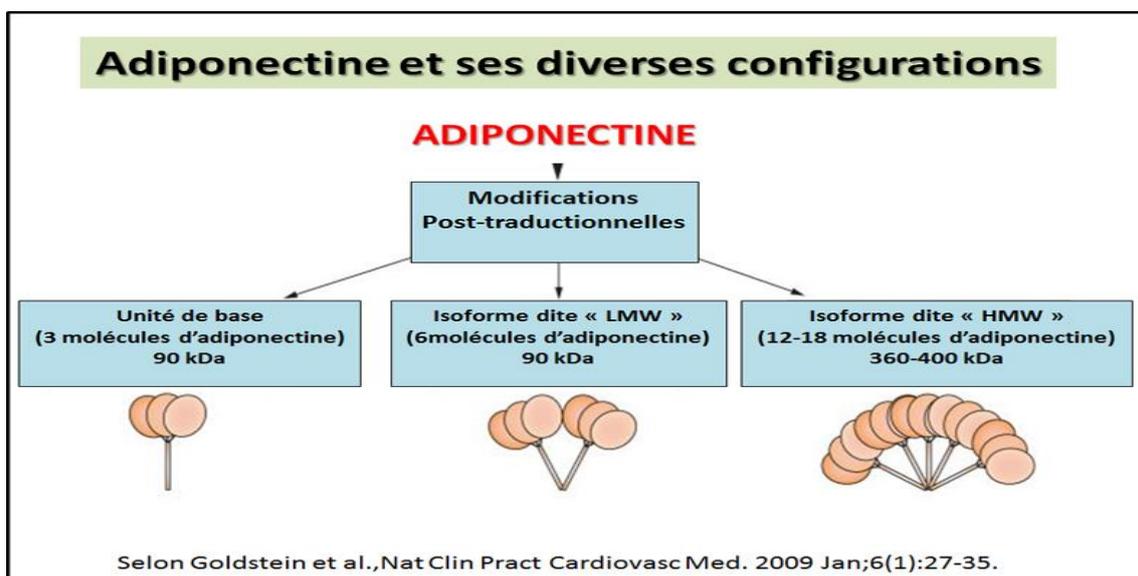
Cette analyse porte sur [l'adiponectine et son association avec la résistance à l'insuline et le diabète de type 2](#). L'hypoadiponectinémie peut entraîner une réduction de l'oxydation des acides gras, une diminution de l'absorption du glucose dans les cellules des muscles squelettiques et une augmentation de la gluconéogenèse dans les cellules hépatiques. Le taux de glucose plasmatique peut être augmenté. D'autre part, la diminution de l'oxydation des acides gras augmente le taux d'acides gras libres (AGL), ce qui accroît la résistance à l'insuline, puis diminue l'absorption du glucose, ce qui entraîne finalement une augmentation du glucose plasmatique et un diabète de type 2 (DT2). Cette **revue décrit le processus de l'hypoadiponectinémie au T2D et la genèse de l'hypoadiponectinémie** au niveau moléculaire.

Par ailleurs, cette revue indique en détail [le processus de résistance à l'insuline et la progression vers le diabète de type 1](#) dans l'essai Ces données suggèrent que la résistance à l'insuline accélère la progression vers le diabète de type 1 chez les parents porteurs d'anticorps chez qui la sécrétion d'insuline est nettement réduite, mais n'affecte pas la progression lorsque la sécrétion d'insuline est relativement bien préservée.

**En 2009**, une attention particulière est portée ici sur [la protéine baptisée APPL1 et son rôle dans la signalisation de l'adiponectine](#) et au-delà. La signalisation de l'adiponectine par

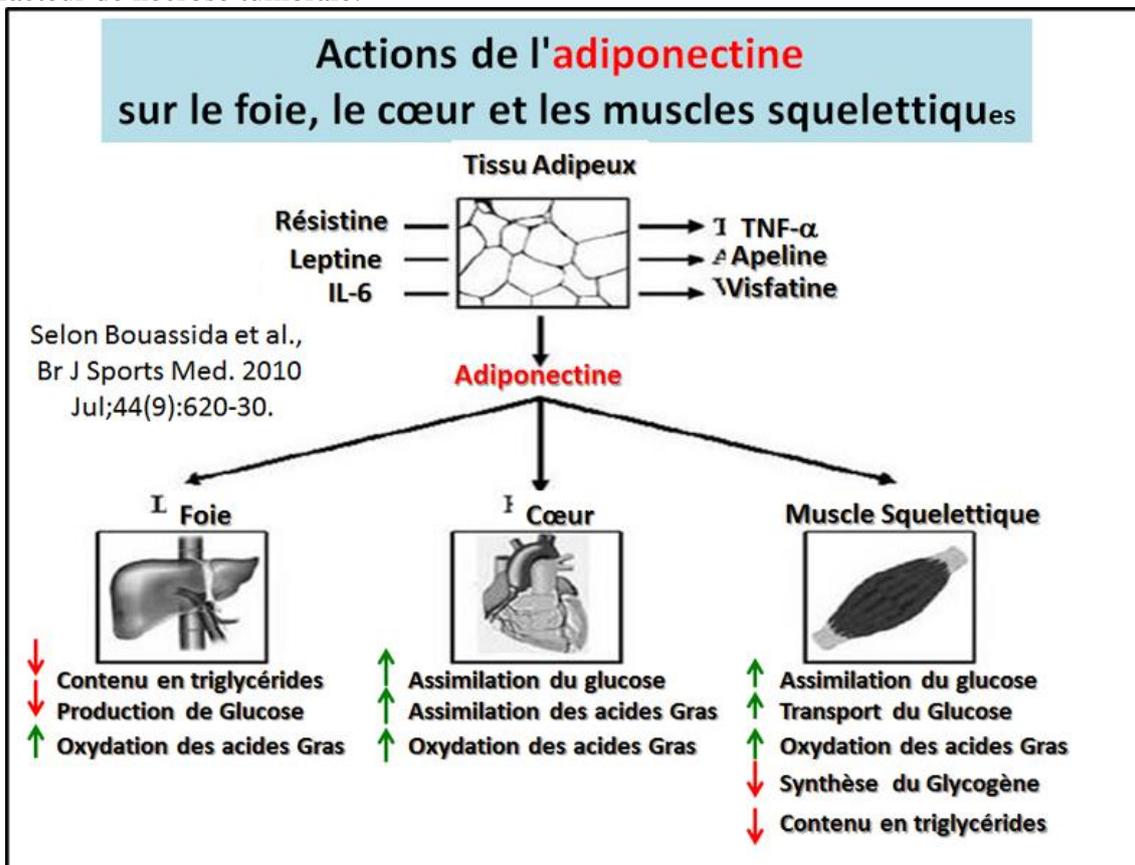
APPL1 est nécessaire pour exercer ses effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs sur les cellules endothéliales. La protéine APPL1 agit également comme médiateur d'autres voies de signalisation en interagissant directement avec des récepteurs membranaires ou des protéines de signalisation, jouant ainsi des rôles critiques dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, la survie cellulaire, le trafic endosomal et le remodelage de la chromatine. Cette revue se concentre principalement sur notre compréhension actuelle de **la signalisation de l'adiponectine dans divers tissus, sur le rôle de APPL1 dans la médiation de la signalisation de l'adiponectine**, ainsi que sur son rôle dans le dialogue croisé entre les voies de signalisation de l'adiponectine et de l'insuline.

Puis dans cette étude il est indiqué [l'ensemble des effets protecteurs vasculaires et myocardiques de l'adiponectine](#). Les mécanismes de signalisation de l'adiponectine sont multiples et varient selon ses sites d'action cellulaires. Dans les cellules endothéliales, l'adiponectine augmente la production d'oxyde nitrique, supprime la production d'espèces réactives de l'oxygène et protège les cellules de l'inflammation résultant de l'exposition à des niveaux élevés de glucose ou au facteur de nécrose tumorale, par l'activation des cascades de signalisation de la protéine kinase activée par l'AMP et de la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (également appelée protéine kinase A). Dans le myocarde, la protection médiée par l'adiponectine contre les lésions d'ischémie-reperfusion est liée à la suppression médiée par la cyclo-oxygénase-2 de la signalisation du facteur de nécrose tumorale, à l'inhibition de l'apoptose par la protéine kinase activée par l'AMP et à l'inhibition du stress oxydatif et nitratif induit par l'excès de peroxy-nitrite. Dans cette revue, il est indiqué une mise à jour des études **sur les effets de signalisation de l'adiponectine dans les cellules endothéliales et les cardiomyocytes**. En particulier figure une structure de l'adiponectine. L'adiponectine complète nécessite des modifications post-traductionnelles pour être active (par exemple, hydroxylation et glycosylation). Les molécules d'adiponectine sont sécrétées par les adipocytes sous forme de trimères (~90 kDa ; l'unité de base), d'hexamères de faible poids moléculaire (~180 kDa) et d'isoformes de haut poids moléculaire (12-18-mères ; >400 kDa).



En 2010, il est découvert l'existence d'une [dimérisation du récepteur 1 de l'adiponectine qui est inhibée par l'adiponectine](#). Ainsi en mutant les deux résidus glycine en phénylalanine ou en acide glutamique, il a pu être modulé une dimérisation d'AdipoR1, ce qui implique un rôle pour le motif GxxxG dans la dimérisation d'AdipoR1. De plus, nous avons testé si le ligand d'AdipoR1, l'adiponectine, avait une influence sur la dimérisation du récepteur. De manière intéressante, il fut alors constaté que l'adiponectine diminue la dimérisation du récepteur d'une manière dépendante de la concentration. **Cet effet est principalement médié par des segments du domaine de type collagène de l'adiponectine complète.** Il s'agit donc du premier signal de lecture directe de l'adiponectine au niveau du récepteur AdipoR1, qui a révélé l'implication d'acides aminés spécifiques du récepteur et du ligand pour moduler la structure quaternaire de l'AdipoR1.

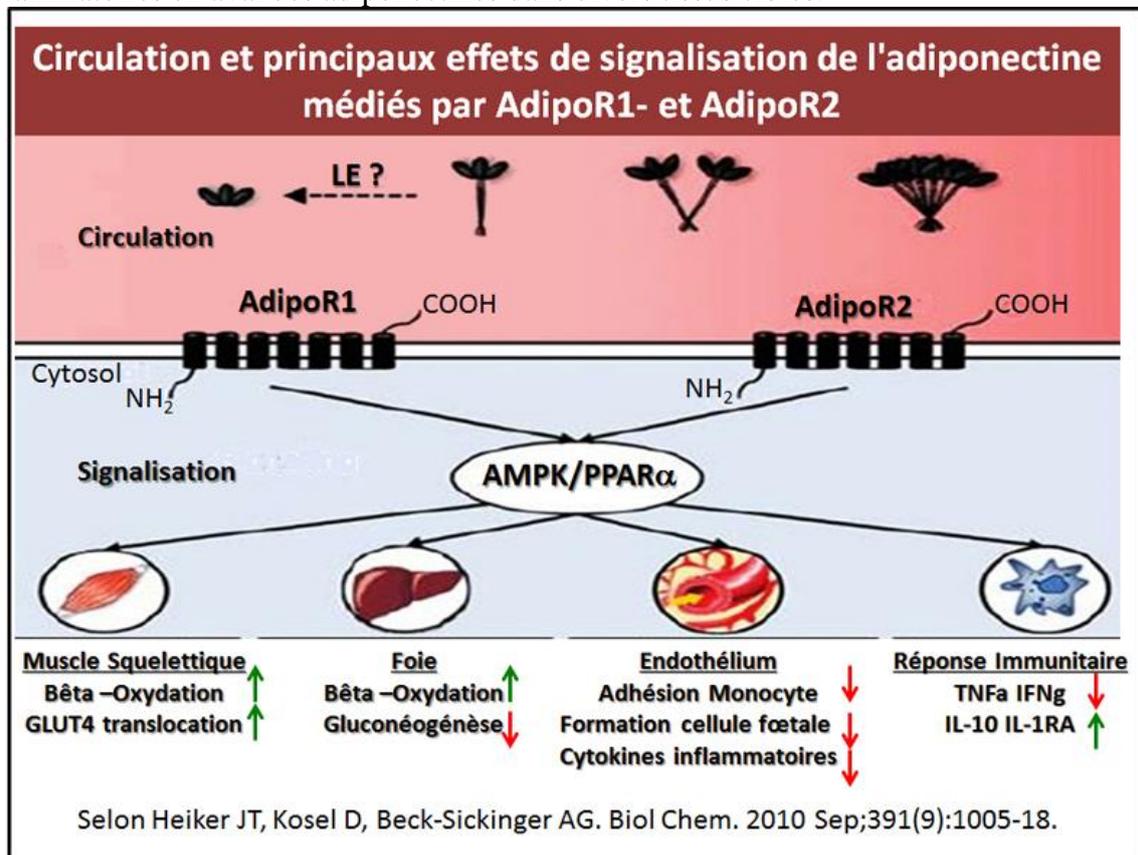
Cette même année on va disposer d'une revue des réponses et [des adaptations de la leptine et de l'adiponectine à l'exercice aigu et chronique](#). Pour l'adiponectine, des données limitées suggèrent que la concentration d'adiponectine présente une augmentation retardée (30 min) après un exercice intense de courte durée (<60 min) effectué par des athlètes entraînés. Il semble que les concentrations d'adiponectine ne changent pas en réponse à un exercice de longue durée (> ou =60 min). L'entraînement à court terme (<12 semaines) et l'entraînement à long terme (> ou =12 semaines) présentent des résultats contrastés en ce qui concerne la leptine et l'adiponectine. La plupart des études d'entraînement qui améliorent les niveaux de forme physique et affectent la composition corporelle pourraient diminuer les concentrations de leptine et augmenter celles d'adiponectine. Un schéma montre les **actions de l'adiponectine sur le foie, le cœur et les muscles squelettiques**. IL- 6, interleukine 6 ; TNF- $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale.



Une étude propose l'analyse de [l'adiponectine dans la santé et les maladies, en particulier dans le cas du syndrome métabolique à la régénération tissulaire](#). Les découvertes les plus récentes suggèrent que l'adiponectine joue un rôle qui va au-delà de sa fonction métabolique bien

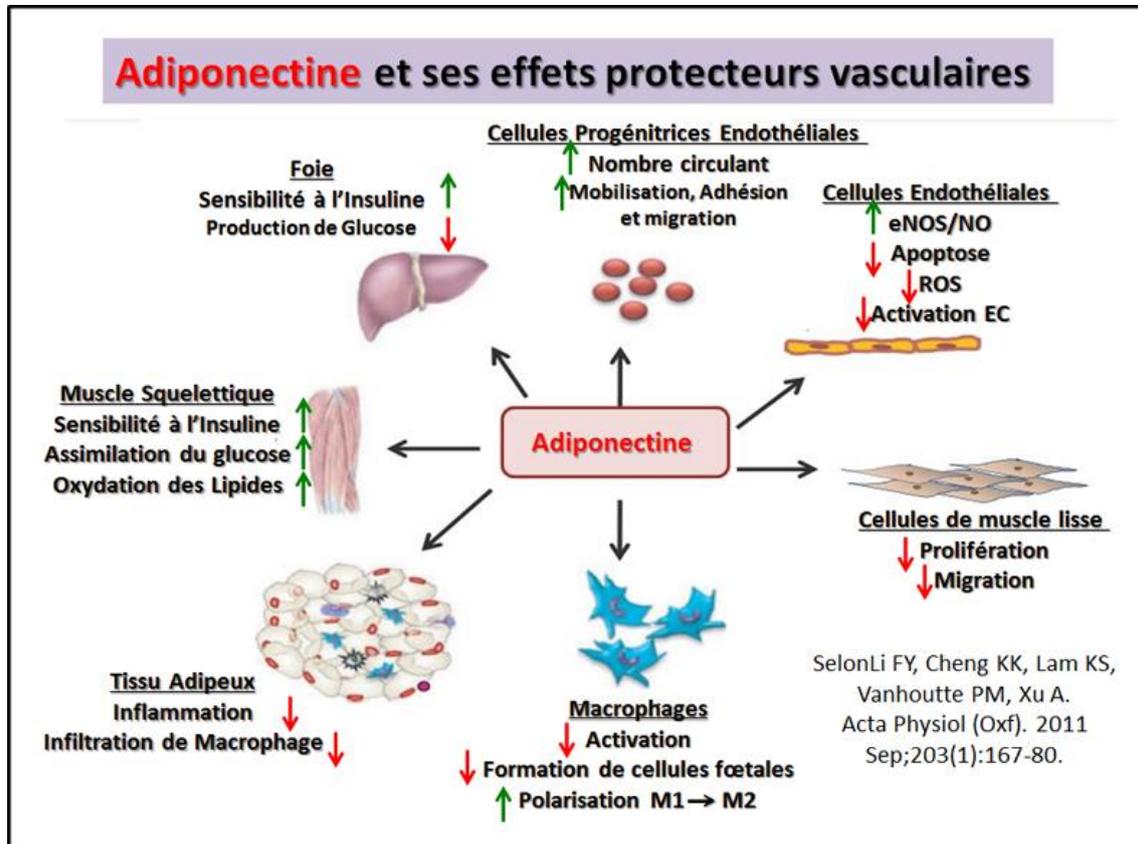
connue. En effet, cette adipokine se comporte comme un facteur souche pour plusieurs tissus, ce qui ouvre de nouvelles perspectives pour son utilisation comme outil de thérapie cellulaire des tissus malades ou blessés.

Puis ce sera une mise à jour de [l'ensemble des mécanismes moléculaires de la transduction du signal par l'adiponectine et les récepteurs de l'adiponectine](#). Plusieurs partenaires de liaison intracellulaire de l'extrémité N-terminale d'AdipoR, tels qu'APPL1, CK2 $\beta$  et ERp46, ont été identifiés et il a été démontré qu'ils contrôlent la signalisation du récepteur. Il a également été rapporté que l'adiponectine modulait la dimérisation et l'internalisation des AdipoR, ce qui fournit de nouvelles informations sur les caractéristiques moléculaires de ce récepteur inhabituel. La compréhension des mécanismes fonctionnels de la transduction du signal de l'adiponectine est essentielle pour bénéficier de tout le potentiel thérapeutique du système adiponectine-AdipoR. Un schéma montre la transformation de **l'adiponectine dans le réticulum endoplasmique, sa sécrétion dans la circulation et les principaux effets de signalisation de l'adiponectine médiés par AdipoR1- et AdipoR2**. Deux récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 médient la signalisation de l'adiponectine via l'activation de l'AMPK et de PPAR $\alpha$ , les acteurs clés impliqués dans les principaux effets anti-inflammatoires et anti-inflammatoires en aval des adiponectines dans divers tissus cibles.



**En 2011**, ce travail rapporte la présence d'une [interaction entre le tissu adipeux et le système vasculaire ce qui permet de mieux comprendre le rôle de l'adiponectine](#). L'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline et les profils métaboliques, réduisant ainsi les facteurs de risque classiques des maladies cardiovasculaires. En outre, l'adiponectine protège le système vasculaire grâce à ses actions pléiotropiques sur les cellules endothéliales, les cellules progénitrices endothéliales, les cellules musculaires lisses et les macrophages. Les données issues d'études animales et humaines démontrent que l'adiponectine est un composant

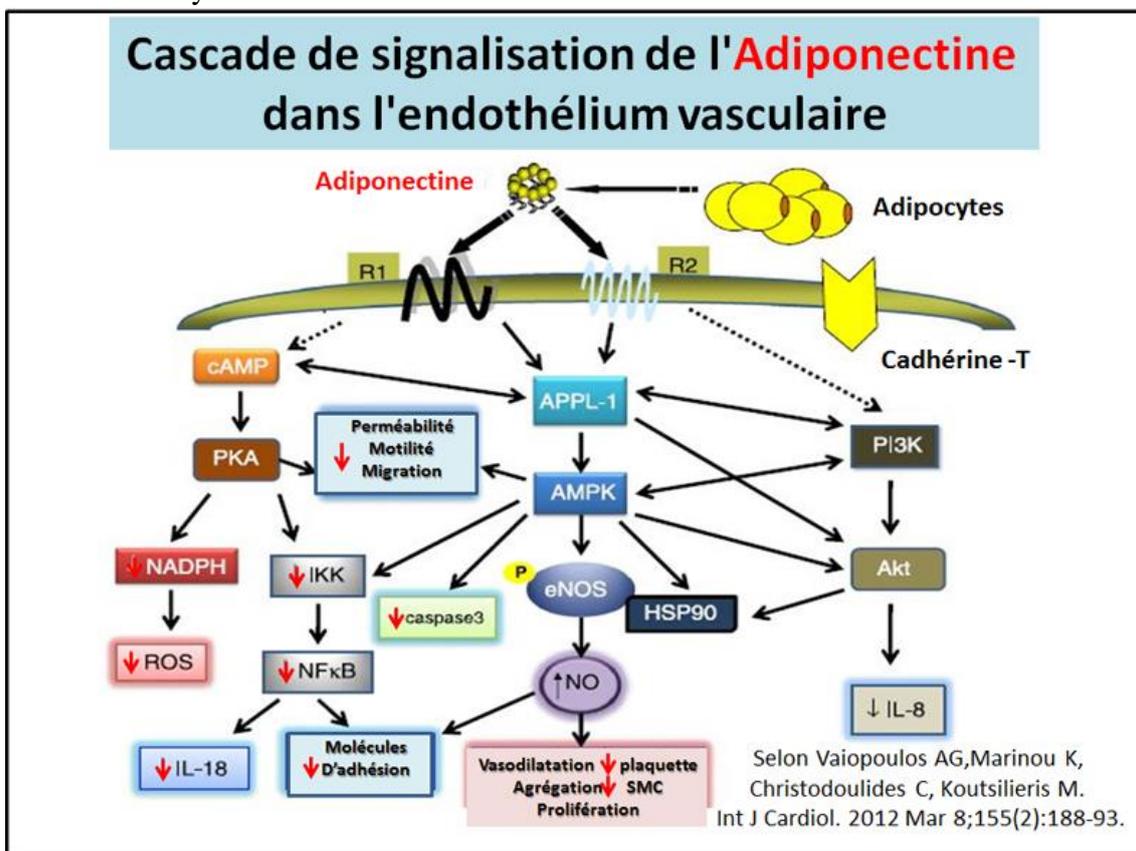
important de l'axe adipo-vasculaire qui joue un rôle de médiateur dans le dialogue entre le tissu adipeux et le système vasculaire. Cette revue met en évidence les travaux récents sur les activités de protection vasculaire de l'adiponectine et discute des voies moléculaires qui sous-tendent les actions vasculaires de cette adipokine. Un schéma montre que l'**adiponectine exerce ses effets protecteurs vasculaires** par ses actions pléiotropiques sur de multiples cibles.



En 2012, il est découvert dans cet article l'existence d'[un résidu tryptophane hautement conservé dans le domaine variable N-terminal régule la formation de liaisons disulfure et l'assemblage oligomérique de l'adiponectine](#). Il est ainsi démontré que la mutation d'un tryptophane hautement conservé (W42A = tryptophane 42 alanine) dans l'AHD affecte profondément l'assemblage en piégeant l'adiponectine pleine longueur dans les états trimériques ou hexamériques oxydés avec une réduction majeure concomitante de la forme de haut poids moléculaire. Nos mesures biophysiques sur des analogues synthétisés de l'AHD suggèrent que la distribution aberrante des oligomères peut être expliquée par le fait que la proximité **du tryptophane W42 à la cystéine C39 provoque une réduction du taux d'oxydation de la cystéine C39, un effet qui à notre connaissance n'a pas été documenté auparavant**. Au niveau biologique, la distribution perturbée des oligomères de l'adiponectine mutante pleine longueur entraîne une réduction importante de l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP dans les cellules endothéliales et les tissus hépatiques.

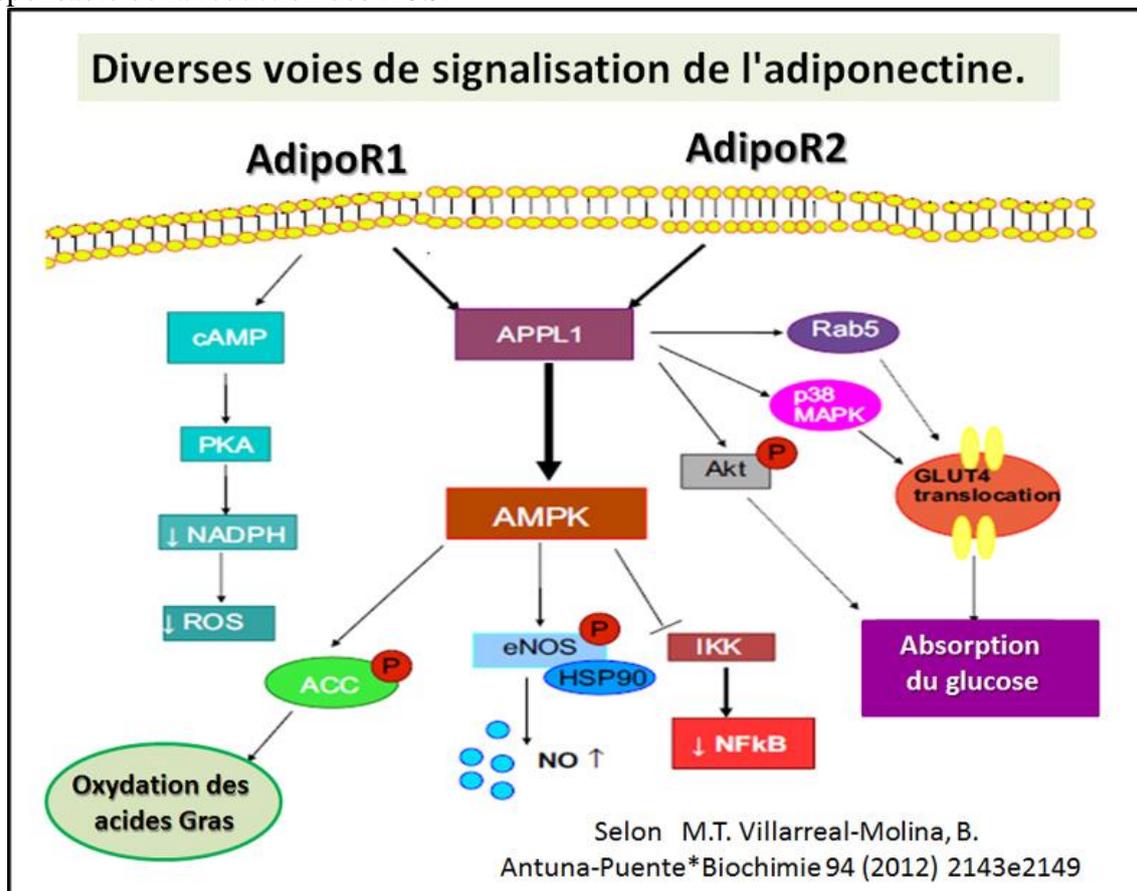
La même année ce sont des données plus précises sur [le rôle de l'adiponectine dans la physiologie vasculaire humaine](#). Les données récentes acquises indiquent que l'ApN ((adiponectine) a des effets myocardio-protecteurs directs. La diminution des taux plasmatiques d'ApN est impliquée dans la pathogenèse du syndrome métabolique et de

l'athérosclérose et pourrait servir de biomarqueur diagnostique et pronostique ainsi que de cible pharmaco-thérapeutique rationnelle pour traiter ces troubles. Cet article de synthèse résume les travaux récents sur les actions cardiovasculaires de l'ApN. Un schéma montre le réseau de la **cascade de signalisation de l'Adiponectine dans l'endothélium vasculaire**. L'ApN, par l'intermédiaire de R1, R2 et de la cadhérine T, facilite l'activation de APPL-1 qui coordonne la stimulation des voies suivantes : i) AMPc/PKA, ii) AMPK et iii) PI3K/Akt. La voie cAMP/PKA est responsable de la réduction des ROS, d'une diminution de la perméabilité, de la motilité et de la migration des cellules et de la suppression de la voie NF- $\kappa$ B conduisant à une réduction du nombre d'IL-18 et de molécules d'adhésion cellulaire. La cascade AMPK a les mêmes effets que la voie précédente sur la perméabilité, la motilité et la migration des cellules et sur la voie NF- $\kappa$ B. En outre, elle permet la synthèse de l'oxyde nitrique (NO), bloque la production de caspases et interagit avec la voie PI3K-Akt. La voie PI3K-Akt est impliquée dans la réduction de l'IL-8 (agent chimiotactique) et dans la promotion de la synthèse de NO.



Il est alors fait dans cette revue un bilan sur [l'adiponectine et la protéine de liaison aux acides gras des adipocytes dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires](#). La production discordante d'adipokines dans un tissu adipeux dysfonctionnel est un facteur clé de la maladie cardiovasculaire liée à l'obésité. Cette revue fait le point sur la compréhension des rôles des adipokines dans la pathogenèse des troubles cardiovasculaires associés à l'obésité et au diabète et se concentre sur les deux adipokines les plus abondantes, l'adiponectine et l'A-FABP. En effet, les données provenant à la fois d'études animales et d'investigations cliniques impliquent que **ces deux adipokines sont des biomarqueurs pronostiques des maladies cardiovasculaires** et même des cibles thérapeutiques prometteuses pour leur traitement.

Puis il va être rapporté une [étude complète sur l'Adiponectine \(=APN\) et ses effets anti-inflammatoires et cardioprotecteurs](#). Il a ainsi été suggéré que l'absence d'effets anti-inflammatoires de l'APN pourrait être un facteur contribuant à cette inflammation. L'APN inhibe l'expression des molécules d'adhésion endothéliales induites par le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ , la transformation des macrophages en cellules de mousse, l'expression du facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  dans les macrophages et le tissu adipeux, et la prolifération des cellules musculaires lisses. Il a également des effets anti-apoptotiques et anti-oxydants, qui jouent un rôle dans son action cardioprotectrice. Cette revue se concentrera sur l'APN en tant que protéine plasmatique anti-inflammatoire, anti-athérogène et cardioprotectrice. Ici est illustré un résumé sur **les voies de signalisation de l'adiponectine**. L'adiponectine se lie à la borne COOH d'AdipoR1 et recrute APPL1 à la borne NH2 et active AMPK, p38/MAPK et Rab5. Cela conduit à une augmentation de la translocation de GLUT4 vers la membrane et à la prise de glucose. L'AMPK activée inhibe la voie IKK-NF- $\kappa$ B, inhibant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion. L'AMPK activée phosphoryle l'oxyde nitrique (NO) synthase endothéliale (eNOS), entraînant la formation du complexe eNOS-protéine de choc thermique 90 (Hsp90) et la génération de NO pour médier l'effet vasodilatateur de l'adiponectine. L'AMPK activée phosphoryle et inactive ainsi l'acétylCoA carboxylase (ACC), ce qui entraîne l'oxydation des acides gras. La voie AMPK/PKA est responsable de la réduction des ROS.



Dans cette revue il est de nouveau mieux connu le processus de [régulation et la fonction précise des récepteurs de l'adiponectine dans le muscle squelettique](#). Les réponses biologiques à l'adiponectine sont médiées par deux récepteurs distincts, AdipoR1 et AdipoR2, qui diffèrent dans leurs affinités pour les isoformes d'adiponectine et présentent des effets spécifiques au type cellulaire. La perturbation de l'expression d'AdipoR1 dans le muscle a révélé un rôle central de l'adiponectine/AdipoR1 dans la régulation de la biogénèse

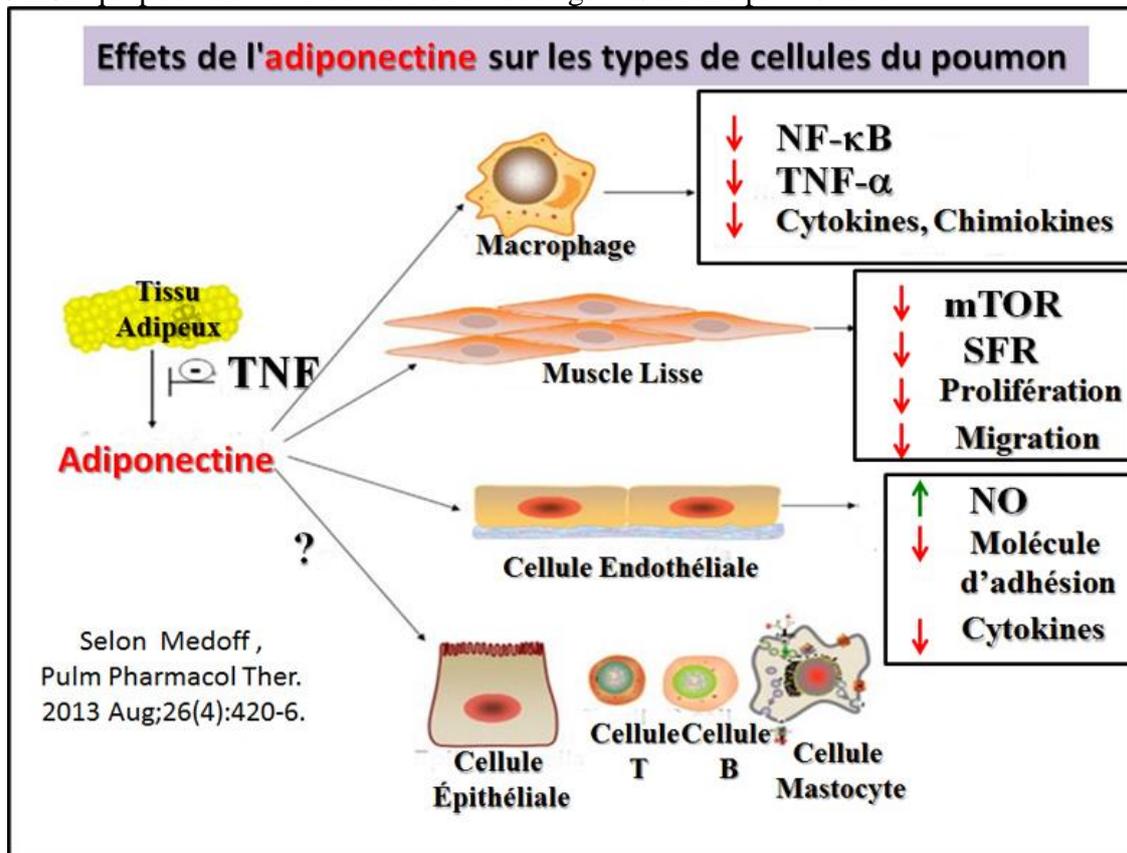
mitochondriale et de la résistance à l'insuline. On trouve ici une revue sur les progrès récents concernant la **signalisation et la fonction de l'adiponectine/AdipoR1 dans le muscle squelettique et sous forme de résumé une série de conditions physiologiques et physiopathologiques, ainsi que les mécanismes transcriptionnels et posttranscriptionnels, contrôlant les niveaux d'ARNm et de protéines de l'AdipoR1 dans le muscle.** Une compréhension complète des voies qui régulent l'expression d'AdipoRs dans le muscle est essentielle pour bénéficier de tout le potentiel thérapeutique du système adiponectine-AdipoR.

Une étude plus approfondie [met à jour les connaissances sur l'adiponectine dans le cœur et le système vasculaire.](#) La plupart des adipokines sont produites en proportion directe de la masse grasse, et beaucoup ont des effets pro-inflammatoires ou autrement néfastes sur le système cardiovasculaire. L'exception notable est l'adipokine cardioprotectrice adiponectine, qui est sécrétée en proportion inverse de la masse grasse. Les taux d'adiponectine circulants sont les plus élevés chez les personnes maigres et sont inversement proportionnels à la masse grasse. De faibles niveaux d'adiponectine sérique sont maintenant appréciés comme **un facteur de risque dans une variété de maladies cardiovasculaires**, y compris la maladie coronarienne et la resténose, le diabète de type 2 et l'hypertension. Dans ce chapitre, il est présenté l'adiponectine et mis en évidence les nombreuses preuves des effets cardioprotecteurs de l'adiponectine chez l'homme, chez la souris et dans des modèles in vitro.

**En 2013**, il apparaît selon ce travail que [l'adiponectine joue un rôle clé et est une cible potentielle pour inverser la déperdition d'énergie dans l'insuffisance cardiaque chronique.](#) Toutes les observations incluses dans ce travail, renforcent une hypothèse déjà formulée comme quoi l'adiponectine et ses récepteurs jouent un rôle clé dans le développement et la progression de la " myopathie de l'insuffisance cardiaque ". La question de savoir si l'adiponectine exerce des effets bénéfiques plutôt que néfastes dans l'insuffisance cardiaque reste encore sans réponse. Cet aperçu de la recherche actuelle élucidera **le rôle émergent de l'adiponectine dans l'insuffisance cardiaque et suggèrera des cibles thérapeutiques potentielles pour lutter contre la perte d'énergie** chez ces patients.

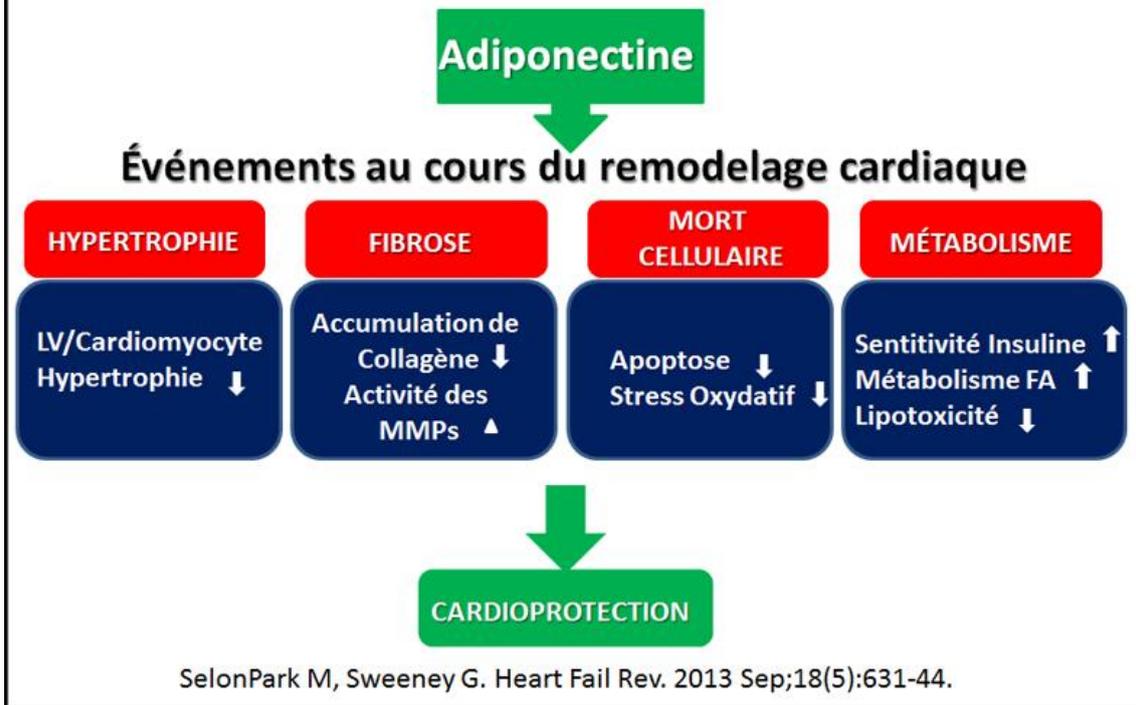
Une nouvelle étude permet de faire le point sur [le rôle de l'adiponectine dans l'inflammation et le remodelage vasculaire pulmonaire.](#) Des études suggèrent que la déficience relative en adiponectine peut contribuer au développement de maladies inflammatoires dans l'obésité, et des études animales récentes impliquent l'adiponectine dans la pathogenèse de l'hypertension pulmonaire. Plus particulièrement, des études expérimentales montrent que l'adiponectine peut réduire le remodelage vasculaire pulmonaire en réponse à l'inflammation et à l'hypoxie. Par ailleurs, les souris déficientes en adiponectine développent un phénotype vasculaire pulmonaire spontané caractérisé par une augmentation des cellules inflammatoires péri-vasculaires en fonction de l'âge et des pressions artérielles pulmonaires élevées. Des preuves émergentes indiquent que les effets de l'adiponectine sont médiés par des actions anti-inflammatoires et antiprolifératives sur les cellules du poumon. Cette revue a pour but de **synthétiser les données existantes relatives aux effets de l'adiponectine sur le système vasculaire pulmonaire et de discuter de la manière dont les modifications des niveaux d'adiponectine pourraient contribuer au développement de l'hypertension pulmonaire.**

Un schéma inclus ci-contre montre les **effets de l'adiponectine sur les types de cellules du poumon** qui pourraient influencer le remodelage vasculaire pulmonaire.



Puis on va trouver dans cette analyse, [un résumé sur l'ensemble des effets directs des adipokines sur le cœur](#). En tant qu'excellent exemple, ce travail se concentre d'abord sur l'adiponectine qui est la mieux connue pour conférer de nombreux effets cardioprotecteurs. Cependant, il est discuté en détail de la littérature existante qui souligne qu'il serait naïf de supposer que cela a toujours été le cas. Une mise à jour est également faite sur la lipocaline-2 qui a des effets pro-inflammatoires et pro-apoptotiques. Il est important, lors de l'étude des actions des adipokines, d'intégrer les analyses cellulaires et mécanistiques et de les transposer dans des modèles in vivo et des études cliniques physiologiquement pertinents. Cependant, il est difficile d'assimiler les études sur les nombreux événements du remodelage cardiaque qui, en fin de compte, déterminent le dysfonctionnement cardiaque, en une conclusion unifiée. Néanmoins, il existe un potentiel indéniable pour l'utilisation des adipokines comme biomarqueurs robustes et cibles thérapeutiques appropriées dans l'insuffisance cardiaque. Un schéma montre les **effets cardioprotecteurs de l'adiponectine**. Certains des moyens par lesquels l'adiponectine régule le remodelage cardiaque conduisant à la cardioprotection sont présentés ici. Comme décrit dans le texte, il existe désormais un nombre considérable de preuves indiquant que l'adiponectine n'est pas toujours cardioprotectrice.

## Effets cardioprotecteurs de l'adiponectine.



En 2014, à cette date, une nouvelle revue présente toute l'actualité sur les connaissances acquises autour des [rôles de l'adiponectine et du stress oxydatif dans les maladies métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité](#). Chez les souris obèses, le stress oxydatif est accru dans le tissu adipeux avant le développement du diabète, mais pas dans le foie, les muscles squelettiques et l'aorte, ce qui suggère que dans l'obésité, le tissu adipeux peut être une source majeure d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS suppriment la production d'adiponectine dans les adipocytes. Le traitement de souris obèses avec des agents antioxydants améliore la résistance à l'insuline et restaure la production d'adiponectine. Des études récentes ont démontré que l'adiponectine protège contre les dommages induits par le stress oxydatif dans l'endothélium vasculaire et le myocarde. Ainsi, **la diminution des niveaux d'adiponectine circulante et l'augmentation du stress oxydatif, qui sont étroitement liés l'un à l'autre, devraient être profondément impliqués dans la pathogenèse des maladies métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité.**

Puis cette nouvelle étude aborde [la régulation de la multimérisation, de la signalisation et de la fonction de l'adiponectine](#). Dans cette revue, il est résumé ce qui est la compréhension actuelle des mécanismes régulant la multimérisation de l'adiponectine. Il y est particulièrement décrit quels sont les principaux tissus cibles dans lesquels les multimères d'adiponectine distincts exercent leurs rôles fonctionnels. Enfin, la discussion porte sur l'implication potentielle du stress du réticulum endoplasmique et du stress mitochondrial dans **la régulation négative de l'adiponectine induite par l'alimentation** et il est souligné quels sont les rôles de la protéine de type DsbA-L (Disulfide bond A oxidoreductase-like protein) dans **la prévention du stress du réticulum endoplasmique et la promotion de la multimérisation, de la stabilité et de la fonction de l'adiponectine.**

Par ailleurs dans cette étude [on visualise mieux les effets cardiométaboliques de l'adiponectine](#). L'adiponectine est abondamment présente à la surface des tissus vasculaires et musculaires grâce à une interaction directe avec la T-cadhérine. Conformément à cette observation, **l'adiponectine est absente des tissus déficients en T-cadhérine**. La T-cadhérine étant dépourvue de domaine intracellulaire, des études supplémentaires permettraient d'approfondir notre compréhension de cette voie de signalisation. Ainsi figure ici une revue sur les diverses actions cardiométaboliques de l'adiponectine.

Le sujet de ce travail porte sur un [retour au cœur dans le cadre du rôle protecteur de l'adiponectine](#). Dans le contexte cardiovasculaire, la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent le système adiponectine, tout au long de sa sécrétion, de sa régulation et de sa signalisation, est essentielle pour concevoir de nouveaux médicaments qui ciblent les molécules du système adiponectine. Cette revue se concentre sur les avancées récentes concernant les mécanismes moléculaires liés aux effets protecteurs du système de **l'adiponectine sur les compartiments cardiaques et vasculaires et son utilisation potentielle comme cible pour l'intervention thérapeutique des maladies cardiovasculaires** (MCV ; cardiovascular diseases =(CVD)).

Par ailleurs une mise à jour figure dans cette analyse sur [le rôle de l'adiponectine dans le dysfonctionnement endothélial et l'hypertension](#). Des études cliniques ont démontré une relation entre les concentrations sériques d'adiponectine et l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraînant des modifications de la pression artérielle. Il a été démontré qu'un traitement antihypertenseur par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) augmentait les taux d'adiponectine en 3 à 6 mois. Il a également été démontré que l'adiponectine joue un rôle dans les lésions cardiaques en modulant les réactions pro-survivantes, le métabolisme énergétique cardiaque et en inhibant le remodelage hypertrophique. Les **effets de l'adiponectine sur le système cardiovasculaire seraient partiellement médiés par l'activation des voies de la protéine kinase activée par la 5' adénosine mono phosphate (AMPK) et de la cyclooxygénase-2 (COX-2)**, réduisant l'apoptose des cellules endothéliales, favorisant la production d'oxyde nitrique, diminuant l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), et empêchant la prolifération athérosclérotique et la migration des cellules musculaires.

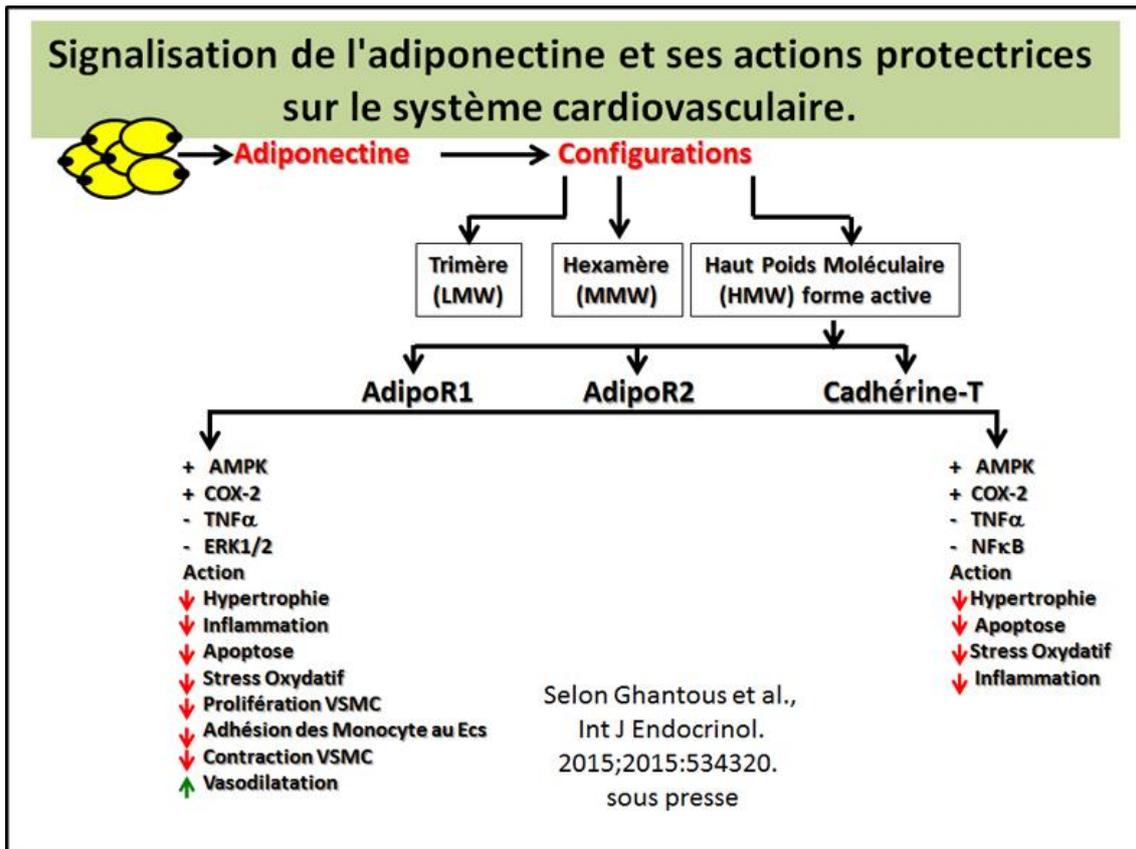
Ici dans cette étude figure une enquête sur [le rôle du domaine variable de l'adiponectine sur la stabilité du domaine de type collagène](#). L'utilisation d'une unité peptidique de répétition du domaine collagène dérivée de l'adiponectine native ou d'un analogue de l'acide glutamique s'est avérée inefficace en raison de propriétés conformationnelles non collagéniques dans les deux cas. Cependant, l'utilisation d'un peptide modèle de collagène et sa liaison au peptide thioester du domaine variable par ligature chimique native se sont avérées efficaces. Le peptide de 63 résidus a été caractérisé par dichroïsme circulaire et par spectrométrie de masse, ce qui a démontré qu'une structure à triple hélice de type collagène était préservée.

**En 2015**, il est rapporté [l'existence d'une association entre les polymorphismes du gène de l'adiponectine \(APM-1\) et l'infarctus cérébral athérosclérotique dans une population chinoise Han de Hainan](#). Il a ainsi été étudié l'association entre les polymorphismes du gène de

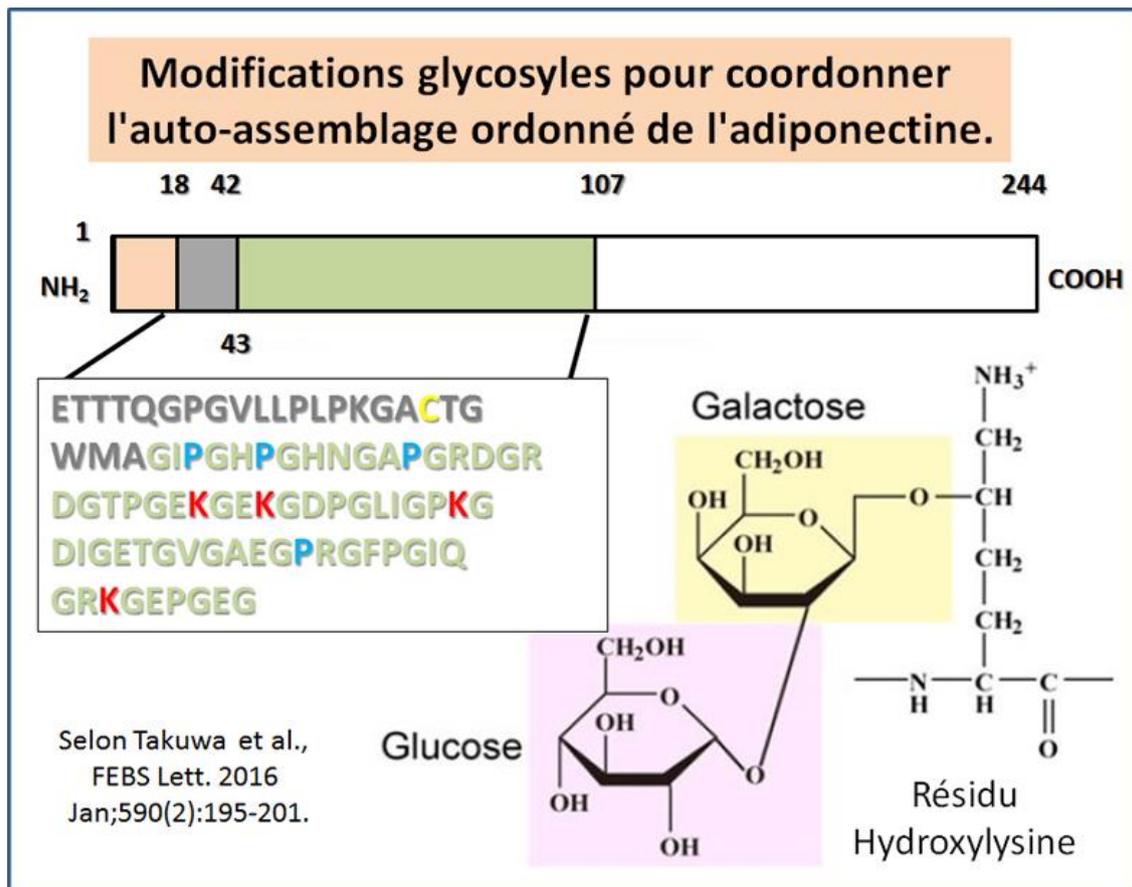
l'adiponectine (APM-1) et l'infarctus cérébral athérosclérotique (ACI) dans une population chinoise Han de la province de Hainan. La fréquence de l'allèle G était de 82,5 % (198/240) dans le groupe ACI et de 71,25 % (171/240) dans le groupe témoin. La fréquence de l'allèle T était de 17,5 % (42/240) dans le groupe ACI et de 28,75 % (69/240) dans le groupe témoin. Les polymorphismes au locus APM-1 -276 dans les groupes cas-témoins ont montré des différences significatives dans la distribution des génotypes et la fréquence des allèles entre les 2 groupes (P = 0,041). L'apparition de l'ACI (=Atherosclerotic Cerebral Infarction) dans la population chinoise Han de Hainan peut être associée aux polymorphismes +276G/T mais pas aux polymorphismes +45T/G **du gène APM-1.**

Il est désormais convenu selon cette nouvelle analyse [de considérer l'adiponectine comme biomarqueur potentiel des maladies vasculaires.](#) L'adiponectine a des effets bénéfiques sur les cellules cardiovasculaires via son activité antidiabétique, anti-inflammatoire, antioxydante, antiapoptotique, antiathérogène, vasodilatatrice et antithrombotique, et a par conséquent un effet favorable sur la santé cardiaque et vasculaire. Il est essentiel de comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la régulation de la sécrétion et de la signalisation de l'adiponectine pour concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette revue résume les preuves récentes du rôle physiologique et de **l'importance clinique de l'adiponectine dans la santé vasculaire, l'identification des événements de signalisation des récepteurs et des post-récepteurs liés aux effets protecteurs du système de l'adiponectine** sur les compartiments vasculaires, et son utilisation potentielle comme cible d'intervention thérapeutique dans les maladies vasculaires.

Enfin cette recherche montre définitivement [un rôle différentiel de la leptine et de l'adiponectine dans le système cardiovasculaire.](#) Dans cette revue, nous discutons comment la leptine a été montrée comme jouant un rôle antihypertrophique dans le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche par le biais d'expériences in vitro, d'études transversales en population et d'études de cohorte longitudinales. À l'inverse, il est également analysé comment la leptine peut en fait favoriser l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'aide d'une analyse in vitro et d'une analyse de régression linéaire univariée et multiple par paliers basée sur l'homme. En revanche, contrairement aux effets généralement néfastes de la leptine sur le système cardiovasculaire, l'adiponectine est une hormone cardioprotectrice qui réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche et vasculaire, le stress oxydatif et l'inflammation. Dans cette revue, il est également mis en évidence **la signalisation de l'adiponectine et ses actions protectrices sur le système cardiovasculaire.** Il est ainsi proposé un résumé des réponses de **signalisation moléculaire à l'adiponectine et de leur effet cardiaque et vasculaire.** ↑ ou + représente l'activation de la protéine ou de l'effet alors que ↓ ou - indique l'inhibition. Voir le texte pour plus d'informations.

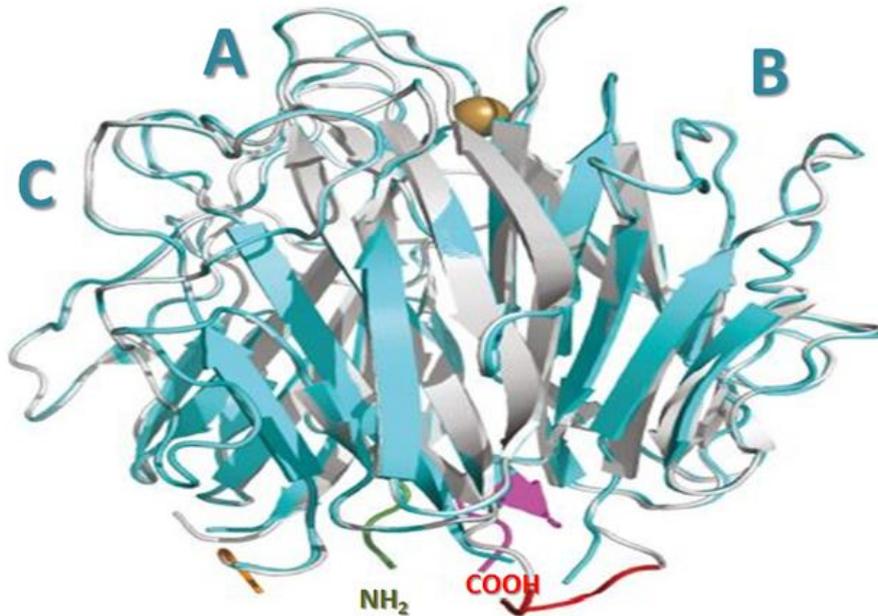


En 2016, il est apporté par ce travail [de nouvelles informations sur l'auto-assemblage ordonné du domaine collagénique de l'adiponectine avec des interactions non covalentes via des résidus de lysine glycosylés](#). Il a ainsi été conçu des peptides de 89 résidus contenant des modifications trouvées dans le domaine collagénique de l'adiponectine native. Des mesures de dichroïsme circulaire et d'ultracentrifugation analytique ont montré que le peptide portant des résidus glucosyl-galactosyl-hydroxylysine forme une structure stable en triple hélice de type collagène et s'est assemblé spontanément en un octadécamère. Un modèle d'assemblage médié par des interactions non covalentes via des résidus de lysine glycosylés pour l'octadécamère a été construit. Ces résultats ont clarifié un **rôle essentiel des modifications glycosyles pour coordonner l'auto-assemblage ordonné de l'adiponectine**. La séquence d'acides aminés de la région variable de l'adiponectine (grisé) et du domaine collagénique (vert pâle). Quatre résidus de proline (bleu) sont substitués par de la 4(R)-hydroxyproline dans VC-Hyp4 et VC-Hyp4/Ghl4. Dans VC-Hyp4/Ghl4, quatre résidus de lysine (rouge) sont également substitués par de l'hydroxylysine glucosyl-galactosyl, dont la formule structurale est indiquée en bas.



Cet article révèle désormais une [caractérisation structurale et fonctionnelle d'une forme à chaîne unique du domaine de reconnaissance de la protéine du complément C1q](#). Il est rapporté ici, la première production d'une forme recombinante à chaîne unique de la région globulaire du C1q humain (C1q-scGR). Les trois monomères ont été liés en tandem pour générer un seul polypeptide continu, sur la base d'une stratégie précédemment utilisée pour l'adiponectine, une protéine structurellement apparentée au C1q. La protéine C1q-scGR résultante a été produite à haut rendement dans des cellules de mammifères 293-F transfectées de manière stable. Le C1q-scGR recombinant était correctement replié, comme le démontre sa **structure cristalline aux rayons X** résolue à une résolution de 1,35 Å. Ses propriétés d'interaction ont été évaluées par analyse de résonance plasmonique de surface en utilisant les ligands physiologiques du C1q suivants : le récepteur des têtes globulaires du C1q, la **pentraxine longue PTX3**, la calréticuline et l'héparine. La structure 3D et les propriétés de liaison du C1q-scGR étaient similaires à celles du fragment à trois chaînes généré par la digestion par la collagénase du C1q dérivé du sérum. La comparaison des propriétés d'interaction des fragments avec celles du C1q natif a permis de mieux comprendre la composante d'avidité associée à l'assemblage hexamérique du C1q. L'intérêt de cette forme recombinante fonctionnelle des domaines de reconnaissance du C1q dans la recherche fondamentale et ses applications biomédicales potentielles sont discutés. Structure cristalline de C1q-scGR et sa comparaison avec C1q-GR. (A) La superposition globale des structures C1q-scGR (en gris) et C1q-GR (en cyan) illustre leur similarité, avec seulement 0,1 Å de déviation RMS sur 331 positions C $\alpha$  communes. Les étiquettes A-C correspondant aux trois sous-unités C1q-GR sont représentées en bleu. L'ion calcium est représenté par une sphère dorée. Les extrémités N-terminales et C-terminales sont représentées en vert et en magenta, respectivement.

## Structure cristalline aux rayons X de l'adiponectine



Selon Moreau et al. Front Immunol. 2016 Mar 2;7:79.

Par ailleurs on possède désormais une [revue sur Adiponectine, les deux dernières décennies](#). Au-delà de son rôle dans le métabolisme, l'adiponectine protège également les cellules de l'apoptose et réduit l'inflammation dans divers types de cellules via des mécanismes dépendants des récepteurs. L'adiponectine, en tant qu'hormone dérivée des graisses, remplit donc un rôle critique de messenger important pour communiquer entre le tissu adipeux et les autres organes. Une meilleure compréhension des actions de l'adiponectine, y compris les avantages et les inconvénients, va permettre de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux du métabolisme et de l'inflammation, et **ouvre potentiellement la voie à de nouveaux moyens d'intervention pharmacologique pour traiter les changements physiopathologiques associés** au diabète, à l'athérosclérose et aux maladies cardiométaboliques.

**Pour autant cette approche permet de [mieux comprendre la résistance à l'adiponectine dans le muscle squelettique](#)** avec les implications physiopathologiques dans l'insuffisance cardiaque chronique. Cette revue discute des connaissances actuelles sur le rôle de l'adiponectine dans l'ICC. Un accent particulier sera mis sur les mécanismes d'interaction complexes et les voies intracellulaires qui sous-tendent la résistance à l'adiponectine dans le muscle squelettique des patients atteints d'ICC. Dans cette revue, **il est proposé que le processus de résistance est multifactoriel**, intégrant des anomalies émanant de la signalisation de l'insuline, de la biogénèse mitochondriale et du métabolisme des céramides.

**En 2017, la sécrétion de l'Adiponectine au sein du muscle squelettique** dans la dystrophie musculaire de Duchenne apparaît comme ayant [un rôle pivot pour le processus anti-inflammatoire](#).

Puis il est détaillé dans cette revue [le phénomène de résistance cardiovasculaire à l'adiponectine](#) : Un rôle critique de la modification des récepteurs d'adiponectine. Un examen de l'APN (adiponectine) et de ses deux principaux récepteurs est opportun en raison des nouvelles découvertes concernant les mécanismes par lesquels la signalisation de l'APN peut être modifiée dans des processus pathologiques tels que le diabète et l'insuffisance cardiaque. Dans cette revue, figure des informations connues actuellement concernant le rôle physiologique de l'APN et les mécanismes connus qui sous-tendent la résistance pathologique à l'APN - à savoir la dérégulation et la phosphorylation du récepteur de l'APN - et il y figure aussi **un aperçu des orientations futures de la recherche sur l'APN, y compris une évaluation de l'applicabilité clinique de la prévention de la modification post-traductionnelle pathologique** du récepteur de l'APN.

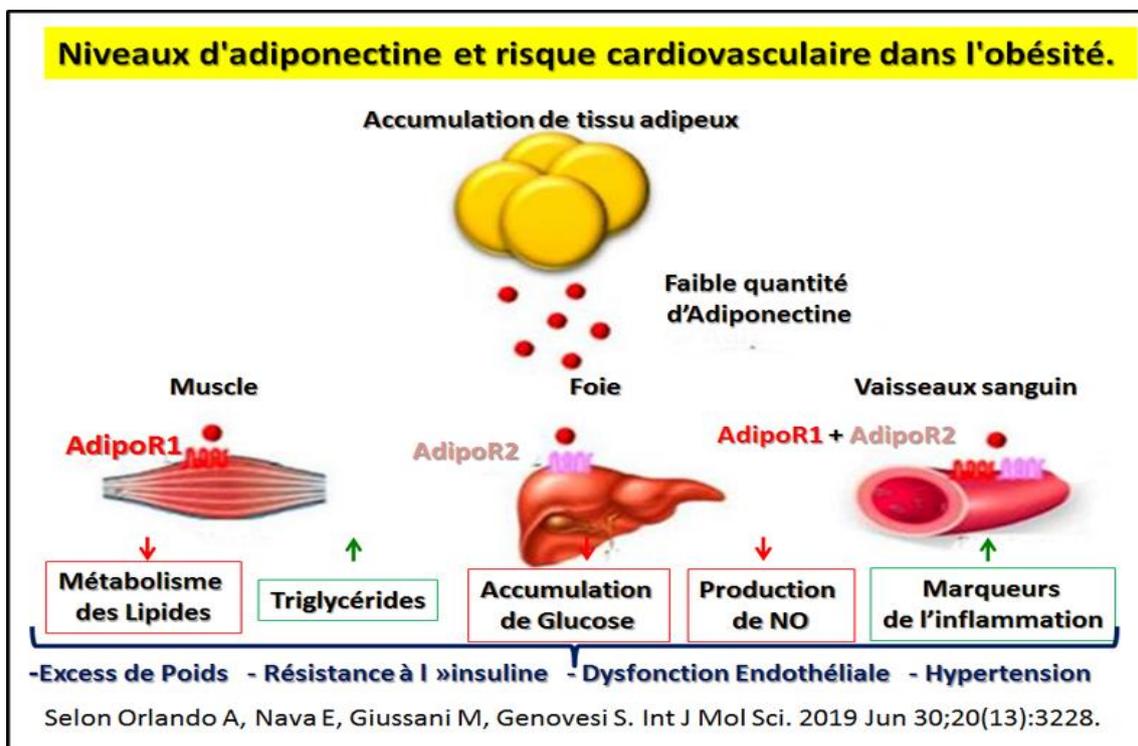
**En 2019, c'est une nouvelle revue sur [l'hypertension pulmonaire et l'obésité, un focus sur l'Adiponectine](#)**. L'adiponectine est une protéine synthétisée par le tissu adipeux avec des effets pléiotropiques sur l'inflammation et la prolifération cellulaire, avec un rôle protecteur potentiel sur la vascularisation pulmonaire. Des études in vivo et in vitro ont montré que l'adiponectine est un modulateur endogène de la production de NO et qu'elle interfère avec l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) et la signalisation du facteur nucléaire kappa-chaîne légère-renforteur des cellules B activées (NF- $\kappa$ ), empêchant ainsi le dysfonctionnement et la prolifération endothéliaux. En outre, l'adiponectine améliore la résistance à l'insuline en agissant comme médiateur des effets biologiques du récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases (PPAR $\gamma$ ). Par conséquent, la modulation de l'adiponectine est apparue comme une cible théorique pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, actuellement à l'étude. Récemment, **des données cohérentes ont montré que les agents hypoglycémiques ciblant PPAR $\gamma$  ainsi que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les bloqueurs des récepteurs minéralocorticoïdes peuvent influencer l'hémodynamique pulmonaire dans différents modèles d'hypertension pulmonaire**.

Dans cette approche il est plus particulièrement considéré [quel rôle pouvait jouer l'adiponectine dans la santé du muscle squelettique](#). Il est donc question de l'adiponectine dans les myopathies. Plus récemment, le muscle squelettique a été identifié comme une source d'expression de l'adiponectine, alimentant l'intérêt pour le rôle de l'adiponectine à la fois comme une adipokine circulante et comme un facteur paracrine/autocrine exprimé localement. En plus d'être métaboliquement réactifs, la capacité fonctionnelle des muscles squelettiques, la gestion du calcium, la croissance et le maintien, la capacité de régénération et la sensibilité à l'inflammation chronique sont tous fortement influencés par la stimulation de l'adiponectine. En outre, l'exercice physique est clairement lié à l'expression et aux concentrations circulantes d'adiponectine dans les populations saines et malades. Une activité physique plus intense est généralement liée à une expression plus élevée de l'adiponectine, tandis que des taux d'adiponectine plus faibles sont observés dans les populations inactives obèses, pré-diabétiques et diabétiques. L'entraînement physique restaure généralement l'adiponectine plasmatique et est associé à une meilleure sensibilité à l'insuline. Ainsi, le rôle de la signalisation de l'adiponectine dans le muscle squelettique a dépassé celui d'un régulateur métabolique pour inclure plusieurs aspects de la fonction et de l'entretien du

muscle squelettique essentiels à la santé musculaire, dont beaucoup répondent à l'exercice physique et sont médiés par celui-ci.

Cette année-là il est confirmé [une participation active la présence de l'adiponectine dans les myopathies](#). Cette revue fait état des connaissances actuelles sur l'adiponectine dans les myopathies, concernant en particulier le rôle de l'adiponectine dans certaines myopathies héréditaires (comme la dystrophie musculaire de Duchenne) et les myopathies non héréditaires/acquises (comme les myopathies inflammatoires idiopathiques et la fibromyalgie). Ces études montrent que certaines myopathies sont caractérisées par **une diminution de la concentration d'adiponectine plasmatique et que la réalimentation en hormone induit des effets bénéfiques dans les muscles malades**. Globalement, ces résultats suggèrent que l'adiponectine pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique future pour l'amélioration des anomalies causées par les myopathies.

Cette revue confirme une [relation étroite entre l'adiponectine et le risque cardiovasculaire](#). L'étude couvre une relation de la physiopathologie à la clinique avec en particulier un focus sur les enfants et les adolescents. Il a été suggéré que de faibles niveaux d'Ad (Adiponectine) dans l'enfance pourraient prédire le développement de l'athérosclérose à l'âge adulte, suggérant la possibilité d'utiliser l'Ad pour stratifier le risque cardiovasculaire chez les enfants obèses. Certaines données suggèrent qu'une modification du mode de vie pourrait augmenter les taux plasmatiques d'Ad. L'objectif de cette revue est de résumer les preuves de la **relation entre l'Ad, l'obésité, les altérations métaboliques et l'hypertension chez les enfants et les adolescents**, et d'aborder la possibilité que l'Ad représente un marqueur précoce du risque cardiovasculaire chez les sujets pédiatriques. En outre, les effets des traitements non pharmacologiques (perte de poids et activité physique) sur les niveaux d'Ad sont examinés.



**En 2020**, de nouvelles données figurant dans cet article sur [la cartographie et l'ingénierie de l'interaction entre l'adiponectine et la T-cadhérine](#). Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette spécificité restent peu clairs. Il a été utilisé une combinaison de cristallographie aux rayons X et d'ingénierie des protéines pour définir les détails de l'interaction de l'adiponectine avec la T-cadhérine. Il est ainsi découvert que la T-cadhérine se lie au domaine globulaire de l'adiponectine, en s'appuyant sur la stabilisation structurelle de ce domaine par les ions métalliques liés. De plus, nous montrons que le domaine globulaire de l'adiponectine peut être modifié pour augmenter son affinité de liaison avec la T-cadhérine. Ces résultats aident à **mieux définir la base moléculaire de l'interaction entre l'adiponectine et la T-cadhérine**, et nos variantes de domaine globulaire modifiées peuvent être des outils utiles pour étudier plus avant les fonctions de l'adiponectine.

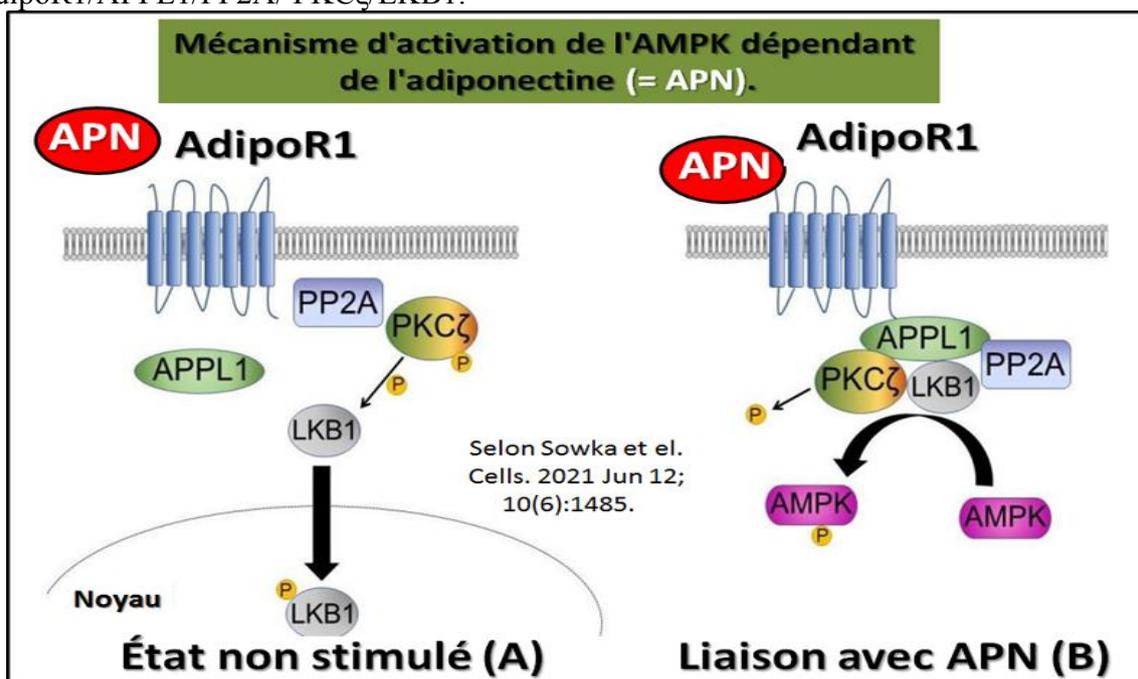
Avec la procédure décrite dans cette étude [une induction de l'adiponectine est possible dans les muscles squelettiques en cas d'obésité et d'exercice](#). De nouvelles études récentes ont suggéré que l'exercice pourrait prévenir ou même inverser ce processus. Considérant que la plupart des connaissances scientifiques sur le dérèglement de l'adiponectine dans l'obésité proviennent de l'étude du tissu adipeux, la présente revue résume et discute la littérature disponible à ce jour concernant les effets de l'obésité **sur l'induction de l'adiponectine dans les muscles squelettiques**, ainsi que les effets potentiels de différentes prescriptions d'exercice sur cette réponse dans un contexte d'obésité.

Il est présenté dans [cette revue comment l'adiponectine et ses imitateurs agissent sur le muscle squelettique en tant que](#) : sensibilisateur à l'insuline, brûleur de graisse, imitateur d'exercice, pilule de musculation ou tout à la fois ? Dans cette revue, il est rapporté toutes les propriétés bénéfiques et protectrices que l'ApN peut exercer, spécifiquement sur le muscle squelettique en tant que tissu cible. On trouve ainsi une mise en évidence des effets et des mécanismes d'action de l'adiponectine, d'abord dans le muscle squelettique sain, y compris celui qui est soumis à l'exercice, et ensuite dans le muscle malade provenant de diverses conditions pathologiques. Enfin, il est passé en revue certains agonistes d'AdipoRs qui peuvent être facilement produits et administrés, et qui peuvent fortement imiter l'ApN. Ces molécules intéressantes et nouvellement identifiées pourraient ouvrir **la voie à de futures approches thérapeutiques pour potentiellement prévenir ou combattre non seulement les troubles du muscle squelettique mais aussi une pléthore d'autres maladies** avec inflammation stérile ou dysfonctionnement métabolique. (voir illustration didactique inclus dans l'article en référence).

Enfin dans cet article on trouve une définition détaillée sur le [rôle de l'adiponectine dans le syndrome d'ischémie-reperfusion sous forme d'une revue de la littérature](#). L'adiponectine joue trois rôles principaux : fonction métabolique régulatrice et sensibilisatrice de l'insuline dans le foie et les muscles ; elle agit comme une cytokine anti-inflammatoire et dans la protection vasculaire, en plus d'une importante protection cardiaque en présence du syndrome d'ischémie-reperfusion. Puisque de nombreuses situations résultant d'accidents ou de pathologies traumatiques sont dues à des dommages cellulaires causés par le syndrome d'ischémie-reperfusion, il est pertinent d'étudier de nouvelles alternatives thérapeutiques qui contribueront à réduire ces lésions. L'objectif de cette étude est de réaliser **une revue de la littérature sur le rôle de l'adiponectine dans le syndrome d'ischémie-reperfusion**.

**En 2021**, avec ces données une [idée plus précise est fournie sur la présence de l'adiponectine et le développement d'une sarcopénie](#). Cette méta-analyse a trouvé des preuves que la sarcopénie est associée à des niveaux d'adiponectine plus élevés. Cependant, il convient d'être **prudent quant à l'interprétation de ces résultats, et de futures recherches longitudinales sont nécessaires pour démêler et mieux comprendre ce sujet.**

Puis une meilleure évaluation est réalisée dans ce travail pour bien [identifier le rôle de l'adiponectine dérivée du tissu adipeux périvasculaire dans l'homéostasie vasculaire](#). Le tissu adipeux périvasculaire (PVAT = PeriVascular Adipose Tissue) est un dépôt de graisse qui est contigu à la paroi vasculaire et agit sur elle de manière paracrine par la sécrétion d'adipokines. L'adiponectine dérivée du PVAT peut agir sur la paroi vasculaire par l'intermédiaire des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires. La présente revue décrit la structure de l'adiponectine, ses récepteurs et ses principales voies de signalisation. Nous abordons également des études récentes sur l'étendue et la nature de la diaphonie entre l'adiponectine dérivée du PVAT et les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les plaques d'athérome. En outre, nous nous demandons si l'adiponectine et ses récepteurs peuvent être considérés comme des cibles thérapeutiques putatives. nucleus. (B) Lors de la liaison de l'adiponectine (APN), la PKC $\zeta$  est déphosphorylée par la PP2A. La PKC $\zeta$  déphosphorylée n'est plus capable de phosphoryler LKB1. La PP2A déphosphoryle également LKB1, ce qui entraîne la translocation de LKB1 vers le cytoplasme. LKB1 phosphoryle la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) sous la forme du complexe AdipoR1/APPL1/PP2A/ PKC $\zeta$ /LKB1. On va trouver dans la Figure 1 une illustration du **mécanisme d'activation de l'AMPK dépendant de l'adiponectine**. (A) À l'état non stimulé, APPL1 et la protéine phosphatase 2A (PP2A) n'interagissent pas. La protéine kinase C $\zeta$  (PKC $\zeta$ ) phosphoryle la kinase B 1 du foie (LKB1) et induit sa translocation vers le noyau. (B) Lors de la liaison de l'adiponectine (APN), PKC $\zeta$  est déphosphorylé par PP2A. La PKC $\zeta$  déphosphorylée n'est plus capable de phosphoryler LKB1. La PP2A déphosphoryle également LKB1, ce qui entraîne la translocation de LKB1 vers le cytoplasme. LKB1 phosphoryle la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) sous la forme du complexe AdipoR1/APPL1/PP2A/ PKC $\zeta$ /LKB1.

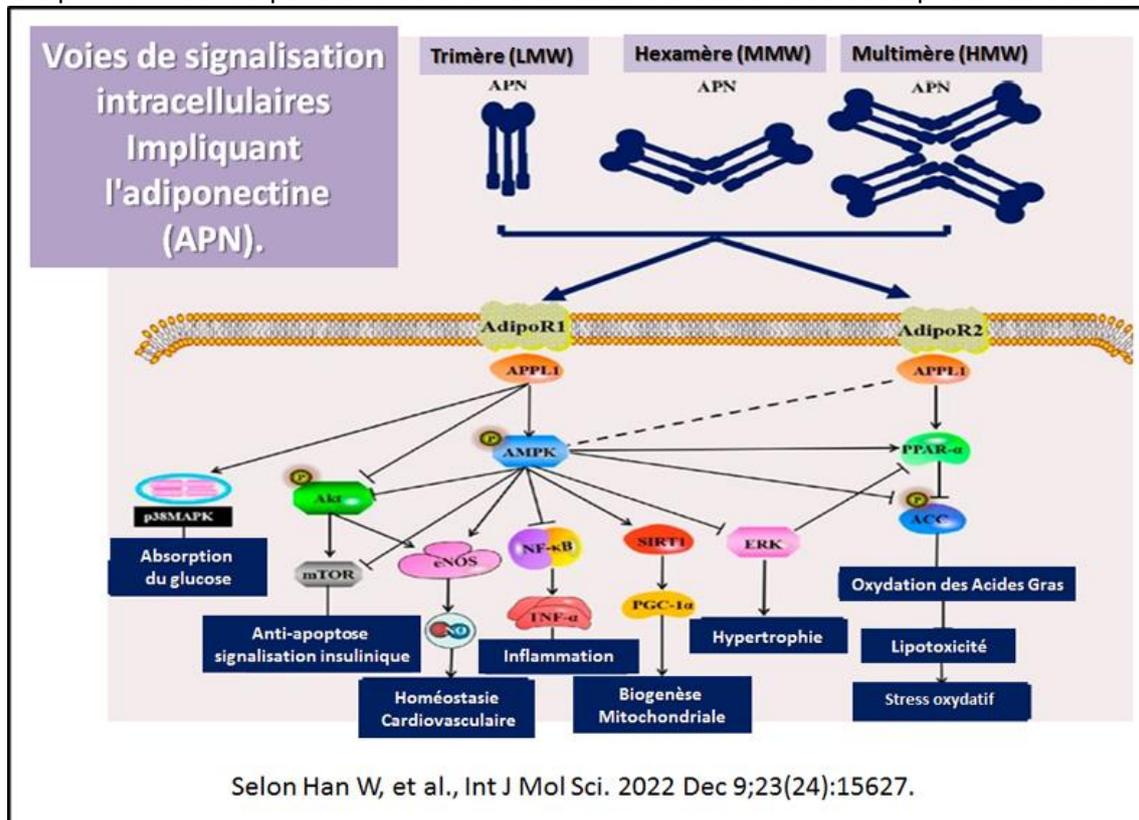


Puis il y aura découverte de [l'existence d'un polymorphismes du gène de l'adiponectine associés au diabète sucré](#). Des preuves expérimentales suggèrent que les gènes rs1501299, rs2241766, rs266729, rs17366743, rs17300539, rs182052, rs822396, rs17846866, rs3774261 et rs822393 sont significativement associés au diabète sucré de type 2, qui est la forme prédominante de la maladie. En outre, les rs2241766 et rs266729 sont largement associés au diabète gestationnel, une maladie qui se développe chez les femmes pendant la grossesse. **Par conséquent, ce n'est pas une mutation unique mais un certain nombre de SNP dans le gène de l'adiponectine qui pourrait être un facteur de risque de diabète** chez les individus du monde entier. Cette étude suggère fermement que l'adiponectine joue un rôle crucial dans la pathogenèse du diabète sucré de type 1, de type 2 et gestationnel.

Par ailleurs, il existe un [effet de la phytothérapie et des composés bioactifs naturels sur l'adiponectine plasmatique](#). Compte tenu des divers effets bénéfiques de l'adiponectine sur la santé, **l'augmentation de l'adiponectine pourrait être une approche prometteuse pour prévenir et traiter les MNT-RO (=MNT liées à l'obésité (MNT-RO) avec MNT = maladies non transmissibles)**. Des études récentes ont montré que les nutraceutiques et les composés médicinaux isolés de plantes pouvaient prévenir et traiter diverses maladies, notamment les maladies cardiovasculaires (MCV), le diabète sucré, l'obésité et la stéatose hépatique non alcoolique. Cependant, à notre connaissance, l'effet de ces produits naturels, y compris les compléments alimentaires à base de plantes et les aliments fonctionnels, sur l'adiponectine n'a pas encore été entièrement examiné. L'objectif principal de cette revue est de résumer les effets des nutraceutiques et des composés bioactifs à base de plantes sur les concentrations plasmatiques d'adiponectine, sur la base d'études cliniques. On peut conclure que les plantes médicinales et les composés bioactifs végétaux, en particulier la curcumine, les anthocyanines, le resvératrol, le soja, la noix et la dihydromyricétine, peuvent être utilisés comme agents thérapeutiques d'appoint ou complémentaires **pour augmenter l'adiponectine plasmatique**, ce qui pourrait potentiellement prévenir et traiter les maladies non transmissibles.

**En 2022**, il est [présenté dans ce travail, le système de l'adiponectine \(hormone de sauvetage\) comme étant le chaînon manquant entre les maladies métaboliques et cardiovasculaires](#). Les adipokines telles que la leptine, la résistine, la visfatine et l'ostéopontine ont, dans certains cas, des effets pro-inflammatoires sur le système cardiovasculaire. En revanche, certaines adipokines ont des effets cardioprotecteurs et anti-inflammatoires, notamment l'adiponectine, l'omentine et l'apeline. L'une des adipokines clés est l'adiponectine, une hormone régulatrice peptidique abondante qui est libérée principalement par les adipocytes et les cardiomyocytes ainsi que par les cellules endothéliales et squelettiques. Elle agit par l'intermédiaire de deux récepteurs principaux : AdipoR1 et AdipoR2, formant le "système Adiponectine" qui exerce efficacement ses mécanismes cellulaires et ses réponses dans les cellules cibles. Elle régule divers processus métaboliques, tandis que l'adiponectine est l'hormone adipocytaire connue pour son impact cardioprotecteur dans la recherche clinique et expérimentale. Il s'agit également d'une adipokine métabolique à fort effet, puisque la perte de poids ou la restriction alimentaire sont liées à l'augmentation des concentrations d'adiponectine, qui s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline, de la régulation du glucose et des lipides grâce aux actions antioxydantes, anti-inflammatoires et antifibrotiques de l'adiponectine. Le taux élevé d'adiponectine en fait un acteur attractif dans le développement de traitements thérapeutiques pour les syndromes métaboliques et les maladies cardiovasculaires. Les taux plasmatiques élevés d'adiponectine sont principalement attribués à ses effets bénéfiques sur le métabolisme cardiovasculaire. Dans certains cas, l'adiponectine a été paradoxalement accompagnée d'un risque élevé de maladie cardiovasculaire, de sorte qu'une concentration élevée d'adiponectine est un marqueur de mauvaise prédiction. Ainsi, le système de l'adiponectine intéresse les chercheurs

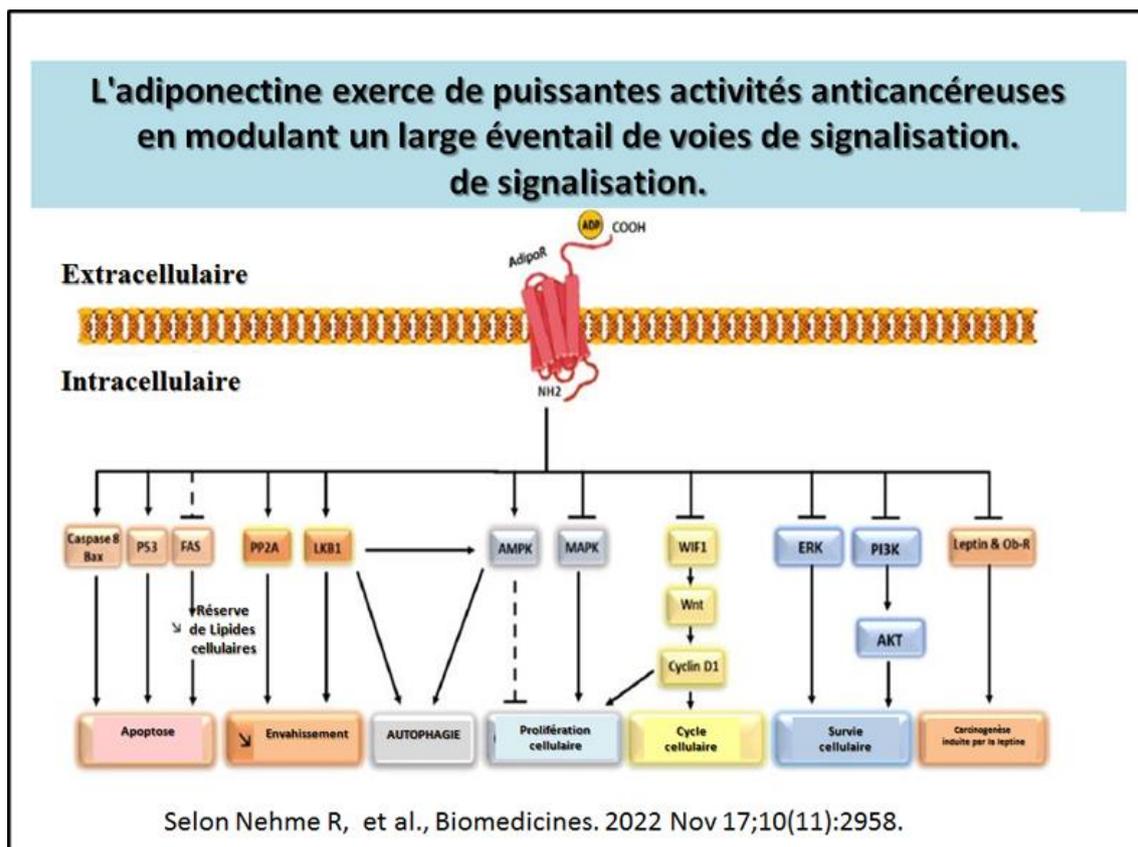
en tant que biomarqueur de l'évolution des maladies cardiaques et en tant que prédicteur du pronostic pendant la durée de certaines maladies cardiovasculaires et de ses fonctions mécaniques chez les patients hypertendus et diabétiques. **Cette revue met en lumière les rôles physiologiques de l'adiponectine en tant qu'hormone anti-inflammatoire et cardioprotectrice, ainsi que son rôle de biomarqueur et d'outil thérapeutique potentiel dans le système cardiovasculaire chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent.** Le système de l'adiponectine peut être considéré comme une hormone de sauvetage aidant au remodelage du système cardiovasculaire aux niveaux cellulaire et moléculaire. Le rôle paradoxal de l'adiponectine dans la mortalité cardiovasculaire doit être pris en considération.



Cette autre analyse porte sur [le rôle de l'adiponectine dans les maladies cardiovasculaires liées aux troubles du métabolisme du glucose et des lipides](#). L'adiponectine (APN), une adipokine sécrétée par le tissu adipeux, a de nombreux effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires liées aux troubles du métabolisme du glucose et des lipides, notamment la régulation du métabolisme du glucose et des lipides, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation, la protection des cellules myocardiques et l'amélioration de la fonction des cellules endothéliales. Ces effets démontrent les propriétés anti-athérosclérotiques et antihypertensives de l'APN, qui pourraient contribuer à améliorer l'hypertrophie myocardique et à réduire les lésions d'ischémie/reperfusion myocardique (I/R) et l'infarctus du myocarde. L'APN peut également être utilisé pour diagnostiquer et prédire l'insuffisance cardiaque. Cette revue résume et discute le rôle de l'APN dans le traitement des maladies cardiovasculaires liées aux troubles du métabolisme du glucose et des lipides, et explore les orientations futures de la recherche sur l'APN et les perspectives d'application clinique. Les études futures devraient élucider le réseau de voies de signalisation des effets protecteurs cardiovasculaires de l'APN, ce qui facilitera les essais cliniques ciblant l'APN pour le traitement des MCV dans un contexte clinique. **Figure ci-dessous une représentation schématique des voies de signalisation intracellulaires impliquant l'adiponectine (APN).** L'APN se lie à ses récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 et interagit avec APPL1, activant ainsi diverses voies de signalisation, notamment les voies AMPK, PPAR- $\gamma$  et Akt. L'activation de ces voies entraîne des réponses cellulaires, notamment la stimulation de l'absorption du glucose, l'oxydation des acides gras, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et la biogenèse mitochondriale, le

maintien de l'homéostasie cardiovasculaire, la réduction de l'inflammation, l'hypertrophie cardiaque et le stress oxydatif. Les flèches noires indiquent l'activation et les lignes plates indiquent l'inhibition.

On trouvera dans cette [étude des informations nouvelles sur la signalisation centrale de l'adiponectine - un régulateur métabolique à l'appui de la plasticité cérébrale](#) Les troubles métaboliques affectent fortement la plasticité neuronale, ce qui sous-tend la comorbidité prévalente entre les troubles métaboliques, les troubles cognitifs et les dysfonctionnements de l'humeur. Les interventions pro-cognitives et neuropsychiatriques efficaces doivent donc prendre en compte l'aspect métabolique de la plasticité cérébrale pour atteindre un haut niveau d'efficacité. L'adiponectine, une hormone sécrétée par les adipocytes, est un régulateur métabolique qui traverse la barrière hémato-encéphalique et module l'activité neuronale dans plusieurs régions du cerveau, où elle exerce des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices. En outre, il a été démontré que l'adiponectine améliore le métabolisme neuronal dans différents modèles animaux, y compris l'obésité, le diabète et la maladie d'Alzheimer. **Il est cherché ici à relier les propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices de l'adiponectine à son rôle principal de régulateur métabolique et à résumer les mécanismes d'action possibles sur l'amélioration de la plasticité cérébrale via son rôle dans la régulation de l'activité énergétique intracellulaire.** Ces propriétés suggèrent que la signalisation de l'adiponectine est une cible potentielle pour contrecarrer les perturbations métaboliques centrales et l'altération de la plasticité neuronale qui sous-tendent de nombreux troubles neuropsychiatriques.



Il est indiqué ici [comment cibler l'adiponectine dans le cancer du sein](#). Il existe des preuves solides que le surpoids et l'obésité augmentent le risque de cancer du sein post-ménopausique, et les adipokines sont les acteurs centraux de cette relation. Produite et sécrétée principalement par le tissu adipeux blanc, l'adiponectine est une molécule bioactive qui présente de nombreux effets

protecteurs et est considérée comme l'ange gardien de l'adipokine. Dans la relation obésité-cancer, de plus en plus de preuves montrent que l'adiponectine peut prévenir et protéger les individus contre le développement du cancer du sein. Récemment, plusieurs mises à jour ont été publiées sur l'implication de l'adiponectine dans la régulation du développement, de la progression et des métastases des tumeurs. Dans cette revue, il est fourni une vraie vue d'ensemble actualisée de la signalisation métabolique reliant l'adiponectine et le cancer du sein à tous ses stades. D'autre part, il est résumé de manière critique tous les candidats prometteurs disponibles qui peuvent réactiver ces voies principalement en ciblant les récepteurs de l'adiponectine. Ces molécules peuvent être de petites molécules synthétiques ou des protéines d'origine végétale. Il est intéressant de noter que les progrès de la génomique ont permis de créer des séquences peptidiques capables de remplacer spécifiquement l'adiponectine humaine, d'activer son récepteur et d'imiter sa fonction. Ainsi, l'activité anticancéreuse évidente de l'adiponectine sur le cancer du sein devrait être mieux exploitée, et l'adiponectine doit être considérée comme un biomarqueur sérieux qui devrait être ciblé afin de faire face à cette maladie menaçante. **Une illustration résume les activités anticancéreuses puissantes de l'adiponectine par la modulation d'un large éventail de voies de signalisation.** L'adiponectine se lie à AdipoR1/2 et (1) inhibe la prolifération cellulaire en activant AMKP et en inhibant MAK, (2) induit l'arrêt du cycle cellulaire par inhibition indirecte de la Cycline D1 via la voie Wnt, (3) inhibe l'invasivité en activant LKB1 et PP2A, (4) induit l'apoptose en activant Bax, Caspase 8, et P53 et en diminuant le pool de lipides cellulaires par l'inhibition du FAS, (5) induit l'autophagie par LKB1 et AMKP, (6) diminue la survie cellulaire par l'inhibition de ERK et PI3K, et enfin, (7) inhibe la carcinogenèse induite par la leptine en diminuant l'expression de la Leptine et du récepteur de la Leptine.

**En 2023**, cet article présente [l'impact de l'exercice et des interventions diététiques sur la leptine et l'adiponectine circulantes chez les personnes en surpoids et celles souffrant d'obésité](#) : **Une revue systématique et une méta-analyse.** Les effets de l'entraînement physique (Ex), des interventions diététiques (DI) et d'une combinaison d'Ex et de DI (Ex + DI) sur la leptine et l'adiponectine ont été établis. Cependant, on en sait moins sur les comparaisons entre Ex et DI et Ex + DI avec Ex ou DI seul. L'objectif de la présente méta-analyse est de comparer les effets de l'Ex avec ceux de l'ID et ceux de l'Ex + ID avec ceux de l'Ex ou de l'ID seul sur la leptine et l'adiponectine circulantes chez les personnes en surpoids et celles souffrant d'obésité. PubMed, Web of Science et MEDLINE ont été consultés pour identifier les articles originaux, publiés jusqu'en juin 2022, qui comparaient les effets de Ex avec ceux de DI et/ou les effets de Ex + DI avec ceux de Ex et/ou DI sur la leptine et l'adiponectine chez des personnes ayant un IMC (en kg/m<sup>2</sup>)  $\geq 25$  et âgées de 7 à 70 ans. Les différences moyennes standardisées (SMD), les différences moyennes pondérées et les IC à 95 % ont été calculés à l'aide de modèles à effets aléatoires pour les résultats. Quarante-sept études, comprenant 3872 participants en surpoids et obèses, ont été incluses dans la présente méta-analyse. La DI a réduit la concentration de leptine (SMD : -0,30 ; P = 0,001) et augmenté la concentration d'adiponectine (SMD : 0,23 ; P = 0,001) par rapport à Ex, tout comme Ex + DI (leptine : SMD : -0,34 ; P = 0,001 ; adiponectine : SMD : 0,37 ; P = 0,004) par rapport à Ex seul. Cependant, Ex + DI n'a pas affecté la concentration d'adiponectine (SMD : 0,10 ; P = 0,11) et a conduit à des changements inconsistants et non significatifs dans la concentration de leptine (SMD : -0,13 ; P = 0,06) par rapport à DI seul. Les analyses de sous-groupes ont montré que l'âge, l'IMC, la durée de l'intervention, le type de supervision, la qualité de l'étude et l'ampleur de la restriction énergétique sont des sources d'hétérogénéité. Ces résultats suggèrent que l'Ex seul n'était pas aussi efficace que l'ID ou l'Ex + ID pour diminuer la leptine et augmenter l'adiponectine chez les personnes souffrant de surpoids et d'obésité. Cependant, Ex + DI n'était pas plus efficace que DI seul, ce qui suggère que l'alimentation

joue un rôle essentiel dans la modification bénéfique des concentrations de leptine et d'adiponectine.

Plus récemment [ce travail indique le rôle de l'adiponectine pendant la grossesse et le diabète gestationnel](#). Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une hyperglycémie apparaissant pour la première fois pendant la grossesse. Le diabète gestationnel est un facteur de risque reconnu à la fois pour les complications de la grossesse et pour le risque à long terme de développement de maladies cardiométaboliques chez la mère et sa progéniture. Si la grossesse modifie le métabolisme maternel, le diabète gestationnel peut être considéré comme une inadaptation des systèmes maternels à la grossesse, qui peut inclure des mécanismes tels qu'une sécrétion insuffisante d'insuline, une production hépatique de glucose dérégulée, un dysfonctionnement mitochondrial et une lipotoxicité. L'adiponectine est une adipokine dérivée du tissu adipeux qui circule dans l'organisme et régule divers mécanismes physiologiques, notamment le métabolisme énergétique et la sensibilité à l'insuline. Chez les femmes enceintes, les taux d'adiponectine circulante diminuent en fonction de la sensibilité à l'insuline, et les taux d'adiponectine sont faibles en cas de diabète gestationnel. Dans cette revue, nous résumons l'état actuel des connaissances sur les adaptations métaboliques à la grossesse et le rôle de l'adiponectine dans ces processus, en mettant l'accent sur le diabète gestationnel. Des études récentes menées sur des modèles de rongeurs ont montré que la carence en adiponectine pendant la grossesse contribue au développement du diabète gestationnel. La régulation à la hausse de l'adiponectine atténue l'hyperglycémie chez les souris enceintes, mais il reste encore beaucoup à comprendre pour que l'adiponectine puisse être utilisée cliniquement dans le traitement du diabète gestationnel.

**En 2024 cet article** porte sur [le rôle de l'adiponectine dans l'association entre l'obésité abdominale et le diabète de type 2](#) : une analyse de médiation parmi 232.438 participants chinois. Les sujets souffrant d'obésité abdominale présentaient des taux d'adiponectine circulante plus faibles ( $P < 0,001$ ). La valeur de l'adiponectine circulante était inversement liée à l'IMC ( $r = -0,370$ ,  $P < 0,001$ ), au tour de taille ( $r = -0,361$ ,  $P < 0,001$ ) et à la glycémie à jeun ( $r = -0,221$ ,  $P < 0,001$ ). Le graphique RCS a montré une relation non linéaire entre le tour de taille et le DT2 ( $P$  pour la non-linéarité  $< 0,001$ ). Les patients souffrant d'obésité abdominale présentaient un risque de DT2 2,062 fois plus élevé que ceux souffrant d'obésité non abdominale (rapport de cotes, 2,062 ; intervalle de confiance à 95 %, 1,969-2,161) après ajustement en fonction des facteurs de confusion. **Dans les analyses de médiation, l'adiponectine circulante a joué un rôle de médiateur dans l'association entre l'obésité abdominale et le DT2, avec un effet de médiation de 41,02 % après ajustement.** Les résultats ci-dessus étaient cohérents chez les hommes et les femmes. Conclusion : La relation entre l'obésité abdominale et le DT2 est médiée par le niveau d'adiponectine circulante chez les adultes, ce qui suggère que l'adiponectine circulante pourrait être un prédicteur potentiel pour contrôler l'évolution négative de l'adiposité vers le DT2.

L'analyse suivante [indique que l'adiponectine atténue l'apoptose induite par H2O2 dans les myoblastes squelettiques de poulet par l'intermédiaire de l'axe lysosomal-mitochondrial](#). L'adiponectine a déjà été étudiée pour exercer son effet protecteur contre les lésions myocardiques par le biais d'actions anti-apoptotiques et anti-oxydatives. Par conséquent, la présente étude visait à étudier la nature et le mécanisme de l'inhibition par l'adiponectine de l'apoptose induite par le H2O2 dans les myoblastes squelettiques de poulet. Des cellules satellites de muscle

squelettique ont été différenciées et réparties en trois groupes. Le groupe C était le groupe témoin vierge, le groupe H était stimulé par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (500 µmol/L, 4 h) seul, le groupe A + H était prétraité avec de l'adiponectine (10 µg/mL, 24 h) et stimulé par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (500 µmol/L, 4 h). La cytotoxicité inhibée par l'adiponectine a été évaluée par le test CCK-8. Le degré d'apoptose et de dommages oxydatifs a été étudié par les tests de marquage « TdT-mediated dUTP nick end » (TUNEL) et de coloration des espèces réactives de l'oxygène (ROS). **Le stress oxydatif a été évalué en mesurant la peroxydation des lipides, la superoxyde dismutase et le glutathion réduit.** La coloration à l'acridine orange (AO) a permis de détecter la perméabilité de la membrane lysosomale. Les modifications du potentiel membranaire mitochondrial (MMP) ont été analysées à l'aide du colorant 5,5,6,6'-tétrachloro-1,1,3,3-tétraéthylimidacarbocyanine iodure (JC-1) sous un microscope à fluorescence. La fonction lysosomale, la fonction mitochondriale et les niveaux d'expression de l'ARNm et des protéines liés à l'apoptose ont été quantifiés par PCR quantitative en temps réel et par western blot, respectivement. Les résultats suggèrent que le traitement à l'adiponectine atténue la cytotoxicité et le stress oxydatif induits par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les myoblastes squelettiques. Par rapport au traitement au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, les colorations TUNEL et ROS ont démontré une apoptose plus faible lors du traitement à l'adiponectine. La coloration AO a confirmé l'amélioration des dommages de la membrane lysosomale, et la coloration JC-1 a révélé une augmentation du potentiel de la membrane mitochondriale après le traitement à l'adiponectine. Au niveau moléculaire, le traitement à l'adiponectine a inhibé l'expression des facteurs apoptotiques lysosomaux cathepsine B, chymotrypsine B, et la voie apoptotique mitochondriale cytochrome-c (cyt-c) et caspase-8 ; a diminué le gène marqueur apoptotique Bax ; et a augmenté l'expression du gène marqueur anti-apoptotique Bcl-2. Le traitement à l'adiponectine a atténué l'apoptose induite par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les myoblastes squelettiques, probablement en inhibant le stress oxydatif et l'apoptose par l'intermédiaire de l'axe lysosomal-mitochondrial.

Ce travail porte [sur l'altération de la régulation de l'adiponectine dans les muscles squelettiques des patients atteints de maladie rénale chronique](#). Ces données suggèrent également la possibilité d'agir localement pour augmenter la réponse APN, sans affecter les niveaux systémiques d'APN. **La méthode la plus évidente pour augmenter l'Adipo R1 dans le muscle est6 l'entraînement physique.** Outre l'exercice physique, la stimulation de l'action de l'APN pour prévenir les maladies métaboliques et cardiovasculaires comprend l'augmentation de ses niveaux locaux, la modification du niveau des8 récepteurs APN ou de la voie de signalisation et/ou l'utilisation d'agonistes des récepteurs APN pour induire des cascades de signalisation en aval similaires à celles de l'APN. Cependant, on ne sait toujours pas si les patients10 atteints d'IRC peuvent bénéficier de ces traitements.

Ce travail indique [une sécrétion d'adiponectine par le tissu adipeux périvasculaire qui contribue à l'altération de la vasodilatation dans un modèle murin de vieillissement accéléré des cellules musculaires lisses vasculaires et du tissu adipeux](#). **L'adiponectine, sécrétée par le PVAT, a entraîné une augmentation de la contribution du NO à la vasodilatation dépendante de l'endothélium dans le LM sain, bien que cela n'ait pas augmenté la relaxation maximale en raison de la perte de l'EDH.** La vasodilatation dépendante de l'endothélium a diminué chez les animaux SMC-KO en raison d'une contribution réduite du NO et d'une perte complète de l'EDH. Malgré une forte lipodystrophie, la PVAT a partiellement compensé la perte de vasodilatation chez les SMC-KO. La PVAT LM contient de l'acétylcholinestérase qui atténue les réponses à l'acétylcholine. Ce phénomène a disparu chez les SMC-KO. Conclusions : L'adiponectine dérivée de la PVAT est capable de compenser partiellement le

déclin lié à l'âge de la vasodilatation médiée par le NO, même en cas de forte lipodystrophie, en l'absence d'HED compensatrice. Dans l'aorte avec une PVAT saine, l'acétylcholinestérase module le tonus vasculaire, mais elle est perdue au cours du vieillissement, ce qui compense encore la diminution de la réactivité à l'acétylcholine. Ainsi, la préservation des niveaux d'adiponectine, par le biais d'une production relativement accrue dans la PVAT lipodystrophique, et la réduction de la cholinestérase pourraient être des mécanismes régulateurs de la PVAT pour préserver la vasodilatation cholinergique au cours du vieillissement. Voir également l'illustration qui résume la situation dans la figure N°5 de l'article en référence.

**En 2025**, cette étude indique [les Effets cardioprotecteurs de l'autophagie stimulée par l'adiponectine](#). Les maladies cardiovasculaires (MCV), y compris l'insuffisance cardiaque, représentent un fardeau économique et sanitaire important dans le monde entier. Les stratégies actuelles de traitement de l'insuffisance cardiaque sont très limitées, dans la mesure où elles atténuent principalement les symptômes ou retardent la progression de la maladie. En revanche, les thérapies visant à prévenir de manière proactive l'apparition de l'insuffisance cardiaque pourraient grandement améliorer les résultats. **L'adiponectine est une hormone dérivée des adipocytes qui confère une série d'effets cardioprotecteurs.** Elle exerce des effets anti-inflammatoires, améliore la fonction métabolique, atténue le dysfonctionnement des cellules endothéliales et réduit la mort cellulaire des cardiomyocytes. En outre, il fait l'objet d'une attention croissante en raison de sa capacité à activer l'autophagie, une voie cellulaire conservée qui facilite la dégradation et le recyclage des composants cellulaires. La perturbation de l'autophagie a été associée aux maladies cardiovasculaires, y compris l'insuffisance cardiaque. En outre, de plus en plus d'éléments indiquent que des formes spécifiques d'autophagie, à savoir la mitophagie et la lipophagie, constituent des réponses adaptatives cruciales dans la protection contre les maladies cardiovasculaires. Les effets protecteurs de l'adiponectine, de l'autophagie, de la mitophagie et de la lipophagie contre les MCV ainsi que les implications thérapeutiques potentielles seront discutés.

Cette nouvelle étude [porte sur Les effets du yoga sur les principales adipocytokines dans l'obésité :](#) Une revue narrative de la leptine et de l'adiponectine. L'obésité est un problème de santé mondial qui augmente le risque de nombreuses complications, notamment le diabète de type 2, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. **Les traitements conventionnels de l'obésité, tels que les modifications du mode de vie, la pharmacothérapie et les interventions chirurgicales, sont souvent insuffisants, ce qui souligne la nécessité d'approches plus efficaces.** Le yoga, une pratique ancienne du corps et de l'esprit incorporant des postures physiques (asanas), des exercices de respiration (pranayama) et la méditation, est apparu comme une intervention thérapeutique potentielle pour la gestion de l'obésité. Cette revue examine les fonctions de la leptine et de l'adiponectine, deux adipocytokines essentielles au traitement de l'obésité, et évalue l'impact du yoga sur ces hormones. Une recherche documentaire a été effectuée sur PubMed, Scopus et Google Scholar avec les mots-clés « yoga » et « adipocytokine » au 5 mai 2024, ce qui a permis de sélectionner 12 études pertinentes. La majorité des études examinées ont démontré que le yoga diminue de manière significative les niveaux de leptine et augmente les niveaux d'adiponectine. Des séances intensives de yoga et des interventions diététiques combinées ont contribué de manière

significative à l'amélioration de ces niveaux hormonaux. **Ces résultats suggèrent que le yoga peut améliorer l'équilibre entre la leptine et l'adiponectine, ce qui a des effets bénéfiques sur la lutte contre l'obésité et la réduction de l'inflammation chronique.** Le yoga, en tant qu'option thérapeutique économique et non invasive, constitue une approche prometteuse de la gestion de l'obésité. Des recherches supplémentaires devraient permettre d'élucider les mécanismes sous-jacents et d'explorer les applications cliniques potentielles.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **l'Adiponectine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. ) La protéine Adiponectine avec son lot de références historiques

C1q [ADIPOQ](#)

- **Les Pathologies associées à la Ghréline**

[ADIPONECTIN DEFICENCY](#)