

MISE AU POINT SUR L'IRISINE : Revue extensive de la littérature.

Résumé Dr Norbert TEISSEIRE- Novembre 2020.

Depuis sa découverte en 2012, l'IRISINE a fait l'objet de multiples recherches et publications. Ce messenger moléculaire est adressé, durant l'exercice, par les muscles squelettiques vers différents tissus de l'organisme.

Le muscle squelettique est considéré comme un organe endocrine produisant des myokines à activité paracrine ou endocrine.

L'irisine est une myokine hormone-like circulante, libérée sous l'action de l'exercice musculaire (site FNDC5), et agissant sur le métabolisme énergétique, le tissu adipeux (processus de brunification des cellules graisseuses), l'os (augmentation de la différenciation de l'ostéoblaste et réduction de la maturation de l'ostéoclaste), et le système nerveux (influence la neurogénèse dans l'hippocampe).

Mais elle reste un sujet de controverse.

Nous allons approfondir rapidement quelques connaissances issues des études de ces toutes dernières années.

Les études ont intéressé d'abord les effets métaboliques sur le tissu graisseux et tout naturellement les effets cardio-vasculaires.

Chez des rats obèses la sécrétion d'irisine d'origine musculaire induite par un entraînement par exercices en aérobie diminue leur raideur artérielle (3).

Chez l'homme, un exercice régulier en aérobie réduit la vitesse de l'onde pulsée carotidienne et fémorale, et élève les taux circulants de nitrates oxydés et d'irisine.

Au cours de l'obésité, la production de nitrates oxydés se fait par activation du signal AMPK-Akt-eNOS au niveau artériel (AMP protéine kinase B- NO synthétase endothéliale).

Plus récemment on a montré chez les rats obèses, qu'un entraînement en aérobie activait la sécrétion d'Irisine par régulation de l'expression du gène musculaire Fndc5 (fibronectin type III domain containing 5) (4).

Chez l'homme les résultats restent contradictoires.

L'irisine est une adipokine qui stimule le brunissement des adipocytes blancs et la thermogénèse en activant la protéine couplée 1 (UCP1).

En outre elle inhibe l'adipogénèse.

Irisine et graisse brune augmentent la sensibilité à l'insuline, et augmentent la dépense énergétique totale ce qui réduit la masse corporelle. Chez les personnes

obèses un taux élevé d'irisine est positivement associé à la dépense énergétique de repos.

Après chirurgie bariatrique ou dans l'anorexie mentale la concentration d'irisine diminue après exercice et changement de mode de vie pendant 1 an.

Chez les patients diabétique de type 2 le taux sérique d'irisine est négativement associé à l'hyperglycémie, et il est plus bas que chez les non-diabétiques, mais certaines recherches sont contradictoires.

A côté de ces effets métaboliques l'irisine stimule la prolifération des cellules endothéliales chez l'homme.

Irisine et masse osseuse.

Une grosse masse musculaire est associée à une densité osseuse élevée, et un risque de fracture diminué chez la femme ménopausée.

Chez les athlètes le niveau d'irisine est positivement corrélé à la densité minérale osseuse et à la dureté de l'os, durant leur activité sportive. L'irisine augmente le niveau d'ostéopontine (protéine spécifique de l'ostéocyte et composant de la matrice extracellulaire de l'os), qui est un régulateur de la minéralisation du tissu osseux.

De plus, des injections d'irisine inhibent la sclérostine, molécule qui diminue la formation osseuse.

Un effet direct sur l'ostéoblastogénèse est observé par la voie du Wnt/beta caténine, ainsi qu'une diminution de la différenciation des ostéoclastes.

Le tissu graisseux brun a un effet bénéfique sur le squelette (effet anabolique).

Chez la femme adulte des taux bas d'irisine sont associés à un risque plus élevé de fractures ostéoporotiques. De récentes études ont montré qu'irisine et sclérostine sont en partie régulées par les oestrogènes. Une corrélation inverse est notée en taux sérique d'irisine et fragilité vertébrale (taux de fractures post-ménopausiques).

L'irisine paraît donc **très intéressante chez les sujets âgés (sarcopéniques et ostéoporotiques)**

Concernant le système nerveux central les études concernant les liens entre exercice physique et fonction cérébrale sont également multiples.

Ainsi, une activité physique régulière réduit la fréquence des désordres mentaux tels qu'anxiété et dépression, et atténue l'apparition et la progression de la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (5).

Des études chez l'animal montrent que l'exercice et/ou l'enrichissement des comportements améliore significativement la fonction cérébrale (durée de vie des

neurones, résistance au stress nerveux) (6, 7). Mais aussi la vascularisation cérébrale, l'apprentissage, le maintien des fonctions cognitives avec l'âge (8).

Les effets bénéfiques cérébraux obtenus par un exercice physique régulier sont à mettre au compte de taux augmentés de neurotrophines (Brain-derived neurotrophic factor, Facteur de croissance insuline like, facteur de croissance vasculaire endothélial, etc...)

Mais une action périphérique existe par l'intermédiaire du tissu adipeux et du muscle squelettique qui produisent la leptine et l'irisine (myokine hormone-like) en réponse à un exercice physique ; celui-ci augmente l'expression du gène Fndc5, augmentant le taux d'irisine circulante. La modification du taux d'irisine circulante est associée à l'expression du BDNF et d'autres gènes neuroprotecteurs à l'intérieur de l'hippocampe (9)

Le FNDC 5 a été découvert initialement au cours de la différenciation de la cellule souche embryonnaire de souris, notamment les cellules précurseurs des neurones, donc impliqués très précocement dans la neurogénèse (cellules de Purkinje). Simplement l'hyperexpression du FNDC5 augmente la différenciation neuronale et la maturation du neurone. Mais seules des doses pharmacologiques d'irisine augmentent la prolifération cellulaire.

WRAN a montré que la surexpression hépatique de FNDC5 induit l'expression de BDNF dans l'hippocampe, effet probablement médié par l'irisine, qui est alors significativement élevée (9).

L'irisine est sans doute une molécule clé dans l'obtention d'effets bénéfiques sur le comportement neurologique induit par une activité physique régulière.

L'administration d'irisine dans le 3° ventricule provoque une augmentation de l'activité locomotrice soudaine et transitoire (10). Tandis que l'administration périphérique d'irisine n'a aucun effet.

Existe-t-il un mécanisme indirect ? Ceci devra être étudié.

IRISINE centrale et fonction cardiaque.

L'administration centrale d'irisine augmente significativement la pression sanguine systolique et diastolique ; cette action se ferait par le biais de l'activation du noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus. La vasopressine (mais pas la norépinéphrine) serait responsable de cet effet presseur de l'irisine centrale.

Une autre étude a montré l'effet bradycardisant de l'application de micro-injection d'irisine dans le noyau ambigu (11).

Cette différence d'effets sur la fonction cardiaque pourrait être liée à des différences de doses, de noyaux cibles et de condition de l'animal étudié (anesthésié ou conscient)

IRISINE centrale et effets métaboliques.

L'administration d'irisine dans le 3° ventricule augmente significativement la consommation d'oxygène, et la production de CO₂ et de chaleur, suggérant un accroissement de la dépense énergétique; ceci est associé à une activation des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, l'un des effecteurs sympathiques majeurs de l'innervation du tissu adipeux.

L'irisine par ses connections entre muscle squelettique-cerveau-tissu adipeux, s'intègre dans le réseau de la thermogénèse.

Mais certaines questions restent controversées

L'irisine est-elle synthétisée et libérée à partir du FNDC5 dans le SNC ?

De nombreuses observations accréditent l'idée que l'irisine participe à la coordination de la motilité de la tête et du tronc durant l'exercice.

Une immunoréactivité pour l'irisine a été détectée dans les neurones paraventriculaires exprimant le peptide Y dans l'hypothalamus humain. (12)

Des neurones multipolaires de la corne antérieure de la moëlle épinière expriment aussi une immunoréactivité FNDC5/Irisine (13).

Mais également dans les astrocytes et la microglie du tissu cérébral (13).

ET une équipe allemande a détecté de l'irisine dans le LCR humain (12), sans pouvoir distinguer s'il s'agissait d'une origine à partir des précurseurs FNDC5 du cerveau, ou à partir de la circulation.

L'irisine circulante peut-elle traverser la barrière hémato-encéphalique ?

Le taux d'irisine du LCR est 25 fois plus bas que le taux circulant ; il existe une corrélation linéaire positive entre les deux, mais qui est absente au cours du diabète gravidique.

Toutefois ce taux reste plus élevé dans ce cas que chez les femmes enceintes non-obèses.

Ceci pourrait suggérer que le taux d'irisine du LCR proviendrait de la périphérie et que la barrière hémato-encéphalique limiterait l'accès de l'irisine dans les états d'obésité et de maigreur.

Mais pour le moment l'on n'a pas détecté de récepteurs à l'irisine au niveau des cellules endothéliales des plexus choroïdes.

Existe-t-il des récepteurs à l'irisine ?

Les données initiales montrant que l'irisine stimule la conversion de la graisse blanche en graisse brune faisait émettre l'hypothèse qu'elle fonctionne comme une myokine capable de se lier et d'activer un récepteur encore inconnu.

La caractérisation biochimique de l'ectodomaine de FNDC5 correspondant à l'irisine myokine, est un début de preuve de l'existence d'un récepteur membranaire inconnu liant l'irisine.

Dans le muscle squelettique on a montré que l'irisine activait la protéine kinase AMP dépendante (AMPK-p38)(14) ; Mais aussi dans l'hépatocytes (15), dans le cardiomyocyte (16), les adipocytes-cellules endothéliales-myocytes et ostéoblastes (17, 18).

Toutes ces études suggèrent donc l'existence de récepteurs spécifiques à l'irisine dans de multiples tissus, y compris les neurones de l'hippocampe.

L'irisine circulante et nature de l'exercice ?

Boström et coll. ont montré d'abord le doublement de l'irisine circulante chez des sujets sains après 10 semaines d'entraînement en endurance (19). Par la suite d'autres observations chez les rongeurs et chez l'homme allaient dans ce sens.

Mais essentiellement pour des exercices d'endurance, et non de résistance (20).

D'autres études ont ensuite montré que le taux d'irisine circulante était corrélé à l'âge, au sexe, à l'indice de masse corporelle.

L'irisine est-elle l'unique peptide libéré à partir du FNDC5 ?

Les immunoréactifs utilisés ne sont pas tous comparables... d'où un doute sur cette unicité. Très récemment l'équipe de Jedrychowski a apporté des preuves que l'irisine est un véritable peptide circulant, et ils ont montré que le taux d'irisine était significativement plus élevé chez des jeunes volontaires en bonne santé soumis à un entraînement en aérobic, que chez des sédentaires contrôles.

A l'avenir il faut améliorer les réactifs de laboratoire et bien cadrer les modèles fonctionnels d'études.

Bibliographie.

3- Aerobic exercise training-induced irisin secretion is associated with the reduction of arterial stiffness via nitric oxide production in adults with obesity. *Kenichiro Inoue, Shumpei Fujie, Natsuki Hasegawa, Naoki Horij, Masataka Uchida, Keiko Iemitsu, Kiyoshi Sanada, Takafumi Hamaoka, Motoyuki Iemitsu*

4- Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats *Michael D Roberts, David S Bayless, Joseph M Company, Nathan T Jenkins, Jaume Padilla, Thomas E Childs, Jeffrey S Martin, Vincent J Dalbo, Frank W Booth, R Scott Rector, M Harold Laughlin* *J.metabol.*2013.02.002. Epub 2013 Mar 14.

5- Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review *Paillard T, Rolland Y, de SoutoBarreto P.* *J Clin Neurol* 2015; 11: 212–9.

6-Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempinski O.* *Stroke* 1994; 25: 1862–9.

7-Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy *Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I.* *J Neurosci* 2001; 21: 5678–84.

8- Environmental enrichment and postnatal handling prevent spatial learning deficits in aged hypoemotional (Roman high-avoidance) and hyperemotional (Roman low-avoidance) rats. *Escorihuela RM, Tobeña A, Fernández-Teruel A.* *Learn Mem* 1995; 2: 40–8.

9- Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM.* *Cell Metab* 2013; 18: 649–59.

10- Irisin: a myokine with locomotor activity. *Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, Li J, Chen E, Mulholland M.* *Neurosci Lett* 2015; 595: 7–11.

11- Irisin evokes bradycardia by activating cardiac-projecting neurons of nucleus ambiguus.

Brailoiu E, Deliu E, Sporic RA, Brailoiu GC. Physiol Rep 2015; 3: e12419.

12- The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes.

Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, Sabico S, Al-Daghri NM, Saravanan P, Barber TM, Kumar S, Vatish M, McTernan PG. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 306: E512–8.

13- Effect of carnosine, methylprednisolone and their combined application on irisin levels in the plasma and brain of rats with acute spinal cord injury.

Albayrak S, Atci İB, Kalayci M, Yilmaz M, Kuloglu T, Aydin S, Kom M, Ayden O, Aydin S Neuropeptides 2015; 52: 47–54.

14- Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK.

Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, Kim SJ, Choi JI, Oh Y, Kim JH, Suyeon-Hwang, Park SH, Kim HS. Mol Endocrinol 2015; 29: 873–81.

15- Irisin inhibits hepatic cholesterol synthesis via AMPK-SREBP2 signaling.

Tang H, Yu R, Liu S, Huwatibieke B, Li Z, Zhang W. E BioMedicine 2016; 6: 139–48.

16- Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts.

Xie C, Zhang Y, Tran TD, Wang H, Li S, George EV, Zhuang H, Zhang P, Kandel A, Lai Y, Tang D, Reeves WH, Cheng H, Ding Y, Yang LJ. PLoS One 2015; 10: e0136816.

17- Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans.

Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS Int J Obes (Lond) 2014; 38: 1538–44.

18- The myokine irisin increases cortical bone mass.

Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, Lu P, Sartini L, Di Comite M, Mori G, Di Benedetto A, Brunetti G, Yuen T, Sun L, Reseland JE, Colucci S, New MI, Zaidi M, Cinti S, Grano M Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 12157–62.

19- A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.

Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. Nature 2012; 481: 463–8.

20- Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis.

Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zügel M, Steinacker JM. Sports Med 2015; 45: 1577–88.

Bibliographie complémentaire (2012 à 2016)

Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure.

Lecker Sh, ZaVin a, cao p, arena r, allSup k, Daniels kM, JoSeph J, SchulZe pc, ForMan De Circ Heart Fail 2012; 5: 812-818.

Long-term effect of exercise on bone mineral density and body composition in post-menopausal ex-elite athletes: a retrospective study. *AnDreoli a, celi M, Volpe Sl, SorGe r, tarantino u.* Eur J Clin Nutr 2012; 66: 69-74.

Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Park kh, Zaichenko I, Brinkoetter M, thakkar B, Sahin-eFe a, JounG ke, tSoukaS Ma, GelaDari eV, huh Jy, Dincer F, DaViS cr, croWell Ja, MantZoroS cS* J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4899-4907.

Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Moreno-naVarrete JM, orteGa F, Serrano M, Guerra e, parDo G, tinahoneS F, ricart W, FernánDeZ-real JM.* J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E769-778.

Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *KurDioVa t, BalaZ M, Vician M, MaDeroVa D, Vlcek M, ValkoVic I, SrBecky M, iMrich r, kySeloVicoVa o, Belan V, Jelok i, WolFruM c, kliMeS i, krSSak M, ZeMkoVa e, GaSperikoVa D, ukropec J, ukropcoVa B.* J Physiol 2014; 592: 1091-1107.

Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *SinGhal V, laWson ea, ackerMan ke, FaZeli pk, clarke h, lee h, eDDy k, MarenGi Da, Derrico np, BouXSein MI, MiSra M.* PLoS One 2014; 9: e100218.

Irisin as an exercise-stimulated hormone binding crosstalk between organs. *Liu J.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19: 316-321.

Irisin increased the number and improved the function of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus mice. *ZhuG, WanGJ, SonGM, ZhouF, FuD, ruanG, Zhu X, Bai y, huanG I, panG r, kanG h, pan X.* J Cardiovasc Pharmacol 2016; 68: 67-73.

Association between irisin and major chronic diseases: a review. *GouVeia Mc, Vella Jp, caFeo Fr, aFFonSo FonSe- ca FI, Bacci Mr.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 4072-4077.
