

Sujet de thèse / Thesis subject

Des données récentes indiquent que la suralimentation provoque un stress chronique du réticulum endoplasmique (RE) dans l'hypothalamus, induisant une insulino- et une leptino-résistance, et par conséquent une prise de poids. Le stress du RE est associé à une maturation et une libération de α -MSH défectueuses dans les neurones hypothalamiques à POMC, avec un impact dans les maladies métaboliques. Nous avons identifié une nouvelle thiorédoxine appelée Sélénoprotéine T (SELENOT) qui régule la maturation de la POMC et la sécrétion hormonale dans les cellules corticotropes. La SELENOT est localisée dans le RE et l'inactivation globale de son gène est létale chez la souris. Nous avons montré que la suppression de la SELENOT dans des neurones à POMC provoque un stress du RE, conduisant à une accumulation de la POMC et une altération de la sécrétion de α -MSH. De plus, l'obésité induite par une alimentation riche en graisses s'accompagne d'une augmentation de la SELENOT dans l'hypothalamus, ce qui suggère que cette sélénoprotéine joue un rôle clé dans l'homéostasie hypothalamique et dans la fonction des neurones à POMC. Afin de proposer la SELENOT en tant que cible thérapeutique dans l'obésité et les comorbidités associées, nous avons développé un peptide mimétique de 10 acides aminés contenant son site actif, dénommé PSELT. Lorsqu'il est administré par voie ip à des souris nourries avec un régime riche en graisses, le PSELT a permis de prévenir les altérations métaboliques, y compris la prise de poids. Ce résultat fort intéressant justifie l'exploration approfondie des effets du PSELT et l'évaluation de son potentiel thérapeutique dans des modèles d'obésité. En particulier, nous aimerions répondre aux questions suivantes: 1. Quel est le profil d'expression de la SELENOT et quels sont les facteurs qui régissent l'expression de la SELENOT dans l'hypothalamus? 2. Quels sont les effets métaboliques de l'administration du PSELT? 3. Quels sont les mécanismes d'action du PSELT?

Increasing evidence indicates that overnutrition causes chronic ER stress in the hypothalamus, inducing insulin and leptin resistance, and ultimately weight gain. Hypothalamic ER stress is associated with defective α -MSH processing and release in POMC neurons, with an impact in metabolic diseases and type-2 diabetes. Interestingly, we have recently identified a new thioredoxin-like protein named Selenoprotein T (SELENOT) which regulates POMC maturation and hormone secretion in corticotrope cells. SELENOT localizes to the ER and its global gene disruption is embryonic-lethal in mice. We have shown that down-regulation of SELENOT in hypothalamic POMC cells provokes ER stress, leading to accumulation of POMC in the ER and α -MSH secretion impairment. In addition, diet-induced obesity is accompanied by an increase in SELENOT gene expression in the hypothalamus, suggesting that this essential selenoprotein plays a key function in hypothalamic ER homeostasis and in POMC neuron function. In order to propose SELENOT as a therapeutic target in obesity and associated comorbidities, we have developed a SELENOT-mimetic peptide of 10 amino acids containing its active site, which was named PSELT. When administered intraperitoneally to mice fed a high fat diet, PSELT proved to be highly effective in reducing metabolic alterations, including weight gain. This result is intriguing enough to justify the in-depth exploration of the PSELT effects at the organismic and cellular levels, and to evaluate the therapeutic potential of PSELT in models of obesity associated with metabolic disturbances. In particular, we would like to address the following questions: 1. What is the expression profile of SELENOT and what are the factors that govern SELENOT expression in the hypothalamus? 2. What are the metabolic effects of PSELT administration? 3. What are the mechanisms of action of PSELT?

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra posséder de solides compétences en neuroendocrinologie, en physiologie et en biologie cellulaire. D'un point de vue technique, il devra présenter une expérience en expérimentation animale, en imagerie cellulaire (immunohistochimie et microscopie confocale) et en culture cellulaire.

The candidate should have strong competences in Neuroendocrinology, physiology and cell biology. Technically, training in animal use and care, cell imaging (immunohistochemistry and confocal imaging), and cell culture is mandatory.

Contacts

ANOUAR Youssef

youssef.anouar@univ-rouen.fr

02 35 14 66 61