

Les neurones 26RFa/Orexines de l'hypothalamus : Cible thérapeutique potentielle pour le diabète de type 2 ?

Type de contrat : Contrat doctoral de 36 mois (Financement Etablissement)

Localisation : Rouen

Prise de fonction : Rentrée universitaire 2024

Entité d'accueil : Laboratoire de Différenciation et Communication Neuroendocrine, Endocrine et Germinale NorDiC, INSERM U1239, Université de Rouen-Normandie

Équipe : Peptides Régulateurs, Métabolisme Énergétique et Comportements Motivationnels

École doctorale : École Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement (ED497)

Contexte scientifique

L'obésité et le diabète de type 2 (DT2) sont des pathologies fortement associées car 80% des personnes développant un DT2 sont obèses. De fait, ces deux pathologies sont considérées par l'Organisation Mondiale de la Santé comme des épidémies mondiales. Ainsi, comprendre les mécanismes à l'origine de ces pathologies permettra de développer de **nouvelles stratégies thérapeutiques** et de **nouveaux médicaments** pour leur prévention et leur traitement.

Dans ce contexte, notre équipe de recherche s'intéresse en particulier au rôle du cerveau dans la régulation du comportement alimentaire et de la quantité de glucose circulante dans l'organisme, la glycémie. En effet, il est connu depuis deux décennies qu'une structure cérébrale, l'hypothalamus, est cruciale dans le contrôle de ces deux aspects du fonctionnement de l'organisme. L'hypothalamus contient notamment des réseaux de neurones qui régulent l'appétit. Ces mêmes réseaux de neurones semblent également jouer un rôle dans la régulation de la glycémie. Un nouveau concept émerge alors selon lequel **l'obésité et le diabète pourraient être dû à un dysfonctionnement des réseaux de neurones de l'hypothalamus contrôlant à la fois l'équilibre de l'énergie et du glucose**. Cependant, l'identité des neurones formant ces réseaux de contrôle reste mal connue.

A l'heure actuelle, notre équipe de recherche étudie une population de neurones de l'hypothalamus que nous avons identifiée en 2003 : les neurones exprimant une molécule de communication nommée 26RFa. Nous avons montré que ces neurones à 26RFa présentent un intérêt particulier car **le 26RFa est capable à la fois de stimuler la faim et de diminuer la glycémie lors d'une hyperglycémie provoquée**. De plus, nous avons observé que les neurones à 26RFa expriment aussi d'autres molécules de communication, les orexines, qui agissent de la même façon que le 26RFa sur l'appétit et la glycémie.

Ces observations ont amené à proposer le présent projet qui vise à **identifier les éventuels dysfonctionnements du réseau de neurones exprimant le 26RFa et les orexines au cours du DT2**.

Pour atteindre cet objectif, nous souhaitons répondre aux questions suivantes en utilisant des souris rendues obèses et diabétiques par un régime riche en graisse :

- La neuroanatomie du réseau neuronal hypothalamique 26RFa/orexines est-elle altérée ?
- Quel est l'impact de l'activation ou de l'inhibition des neurones à 26RFa/orexines sur la régulation de la glycémie ?
- Les mécanismes d'action qui assurent l'activité des neurones 26RFa/orexines sont-ils altérés ?
- La sensibilité à l'insuline des neurones 26RFa/orexines est-elle altérée ?

Pour ce faire, des techniques de pointe déjà disponibles dans l'équipe permettront de *i/* détecter précisément l'expression du 26RFa, des orexines et de leurs récepteurs dans le cerveau de la souris (RNAscope®, microscopie 3D, expression de molécules fluorescentes dans les neurones 26RFa/orexines...), *ii/* activer ou d'inhiber spécifiquement les neurones 26RFa/orexines (chémogénétique), *iii/* supprimer l'expression du 26RFa et des orexines dans les neurones (mutants génétiques). De plus, des collaborations avec des équipes de recherche de renommée internationale ont été initiées par Marie Picot. Cela permettra d'étudier spécifiquement les mécanismes d'actions du 26RFa et des orexines dans le réseau de neurones que nous avons identifié (Signalisation calcique dans les neurones par photométrie à fibre, Pr. G. Gangarossa, Université Paris-Cité ; Activité électrique des neurones par électrophysiologie, Dr A. Benani, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon).

Ce projet explore un champ de recherche totalement original puisque, malgré l'enjeu qu'ils représentent dans la lutte contre le DT2, les mécanismes d'action de l'insuline dans le cerveau restent encore très mal connus. Les réponses que nous apporterons à ces questions permettront **d'ouvrir de nouvelles perspectives de traitement pour le DT2**.

Approches méthodologiques

Utilisation de modèles génétiques de souris

Chémogénétique

Techniques d'imagerie 2D, 3D

Biologie moléculaire

Tests fonctionnels du métabolisme du glucose chez la souris

Calorimétrie indirecte

Profil recherché

Diplôme de Master 2 en biologie cellulaire/moléculaire, neuroendocrinologie, physiologie, neurosciences

Compétences recherchées ou à approfondir

Expérimentation animale niveau 2

Immunohistochimie 2D

Injection stéréotaxique d'AAV

Tests de physiologie du métabolisme énergétique et glucidique

Capacités rédactionnelles en français et en anglais

Intérêt pour le travail en équipe

Contacts

marie.picot@univ-rouen.fr; nicolas.chartrel@univ-rouen.fr

Date limite de réponse : 16 juin 2024