

Discipline : Biologie, médecine et santé / Neuroendocrinologie

Sujet : La neurosécrétion et le diabète : un domaine encore inexploré

Acronyme : DIAMON (DIAbète et Mécanismes MOléculaires de la Neurosécrétion du 26RFa et des orexines)

Mots clés : diabète, obésité, glycémie, neurosécrétion, hypothalamus

Direction de thèse : Montéro Maité

Unité de recherche : U1239 NorDiC (Différenciation et Communication Neuroendocrine, Endocrine et Germinale)

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : [maite.montero@univ-rouen.fr](mailto:maite.montero@univ-rouen.fr)

L'obésité et le diabète de type 2, souvent liés sous le terme « diabésité », constituent des enjeux majeurs de santé publique, touchant des millions de personnes dans le monde. Ces pathologies résultent d'un déséquilibre entre les apports et la dépense énergétiques, lié à des facteurs physiologiques, environnementaux et comportementaux. Outre les mécanismes bien connus liés à l'insuline et au pancréas, des recherches récentes mettent en évidence le rôle clé du cerveau, notamment de l'hypothalamus, dans la régulation de l'équilibre énergétique et du métabolisme du glucose. Notre équipe de recherche a découvert le neuropeptide 26RFa et son récepteur GPR103, exprimés dans des zones de l'hypothalamus impliquées dans le contrôle de l'appétit et des flux de glucose. Ce peptide joue un rôle dans la régulation de la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline. Cependant, chez des souris obèses ou diabétiques, son efficacité anti-hyperglycémique est réduite. Les orexines, d'autres neuropeptides, partagent des caractéristiques communes avec le 26RFa. Ils sont notamment co-exprimés dans les mêmes neurones de l'hypothalamus. Ensemble, ces peptides semblent réguler l'homéostasie glucidique sous l'effet de signaux externes comme l'insuline. Le projet vise à comprendre comment ces neuropeptides sont sécrétés et comment des altérations dans ce processus contribuent à la « diabésité ». L'objectif est d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans la sécrétion de 26RFa et des orexines, leur rôle en cas d'obésité/diabète, et l'impact d'une telle altération sur le métabolisme énergétique. Ces travaux pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour traiter ou prévenir la « diabésité ».

Obesity and type 2 diabetes, often associated under the term « diabetes », represent major public health challenges, affecting millions of people worldwide. These conditions result from an imbalance between energy intake and expenditure, driven by physiological, environmental and behavioral factors. Beyond the well-known mechanisms involving insulin and the pancreas, recent research highlights the key role of the brain, particularly the hypothalamus, in regulating energy balance and glucose metabolism. Our research team discovered the neuropeptide 26RFa and its receptor GPR103, expressed in hypothalamic regions involved in appetite and glucose regulation. This peptide plays a role in glycemic control by stimulating insulin secretion. However, in obese or diabetic mice, its antihyperglycemic efficacy is reduced. Orexins, another group of neuropeptides, share common characteristics with 26RFa, including co-expression in the same hypothalamic neurons. Together, these peptides appear to regulate glucose homeostasis in response to external signals such as insulin. The project aims to understand how these neuropeptides are secreted and how disruptions in this process contribute to « diabetes ». Specifically, the objective is to investigate the molecular mechanisms involved in the secretion of 26RFa and orexins, their role in obesity/diabetes, and the impact of such alterations on energy metabolism. This work could pave the way for new therapeutic strategies to treat or prevent « diabetes ».