

Discipline : Chimie et Biologie appliquées à la Santé et au Bien-être

Sujet : Optimisation et évaluation de doubles analogues GLP-1/26RFa de première génération pour le traitement du diabète de type 2 : vers une approche translationnelle

Acronyme : Double Ago 2.0

Mots clés : Diabète, incrétine, peptides, pharmacologie, chimie thérapeutique

Direction de thèse : PREVOST Gaëtan

Unité de recherche : UMR U1239 NorDiC « Différenciation et Communication Neuroendocrine, Endocrine et Germinale »

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 100% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : gaetan.prevost@chu-rouen.fr

La prise en charge de l'obésité et de ses complications, notamment le diabète, constitue un défi majeur de santé publique, particulièrement en Normandie. En 2021, la prévalence régionale de l'obésité atteignait 19,8% de la population générale, soit près d'un habitant sur cinq, positionnant la Normandie en tant que 3<sup>e</sup> région française la plus impactée par la maladie. Parallèlement, la prévalence du diabète y est plus élevée que la moyenne nationale, avec plus de 170000 patients actuellement traités par antidiabétiques. Le diabète est une maladie grave, associée à de lourdes complications telles que les infarctus du myocarde, les AVC, ou encore l'insuffisance rénale chronique pouvant conduire à la dialyse. Face à ces enjeux, de nouvelles solutions thérapeutiques sont indispensables. Dans ce contexte, les chercheurs du laboratoire NorDiC ont récemment identifié une molécule naturellement produite par l'organisme, dénommée 26RFa. Cette molécule joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie et présente des effets biologiques proches de ceux du GLP-1, une hormone déjà utilisée avec succès, sous forme de dérivés optimisés, dans les traitements les plus récents de l'obésité et du diabète. Depuis 2023, les chercheurs normands travaillent à la mise au point d'une première génération de molécules combinant le GLP-1 et le 26RFa, afin d'en potentialiser les effets bénéfiques. Le présent projet s'inscrit dans la continuité de ces travaux et vise à optimiser la conception de ces molécules puis à évaluer leur efficacité et leur sécurité dans des modèles cellulaires et animaux d'obésité et de diabète. Il s'agit, plus particulièrement, d'identifier les formulations présentant les effets biologiques les plus puissants tout en évaluant leur tolérance et leur toxicité potentielle, étapes indispensables avant le passage à la recherche clinique chez les patients. Ce projet innovant à forte valence translationnelle bénéficie d'un soutien financier de maturation de Normandie Valo.

The management of obesity and its complications, particularly diabetes, represents a major public health challenge, especially in the Normandy region. In 2021, the regional prevalence of obesity was estimated at 19.8% of the general population, nearly one in five inhabitants, making Normandy the third most affected region in France. At the same time, the prevalence of diabetes in the region is higher than the national average, with more than 170,000 patients currently receiving antidiabetic treatment. It is noteworthy that diabetes is a serious disease associated with severe complications, including heart attacks, strokes, and chronic kidney failure, which may require dialysis. In light of these challenges, there is an urgent need for new therapeutic solutions. In this context, researchers from the INSERM NorDiC laboratory have recently identified a molecule naturally produced by the body, known as 26RFa. This molecule plays a key role in blood glucose regulation and exerts biological effects similar to those of GLP-1, a hormone that is already widely and successfully used, through optimized derivatives (analogues), in the most recent treatments for obesity and diabetes. Based on these discoveries, since 2023 Normandy-based researchers have been working on the development of a first generation of molecules that combine GLP-1 and 26RFa, with the aim of enhancing their beneficial effects. The present project is a direct continuation of this work. Its objective is to optimize the design of these novel

molecules and to evaluate both their efficacy and safety in cellular and animal models of obesity and diabetes. More specifically, the project seeks to identify the formulations with the strongest biological effects while carefully assessing their tolerance and potential toxicity, essential steps before moving forward to clinical research in patients. This innovative project, with strong translational potential, is supported by maturation funding from Normandie Valo.