

RESEARCH SUBJECTS OF MASTER 2 BIOLOGY-HEALTH COURSE DIABETES AND CARDIOMETABOLIC DISEASES 2021-2022

UMR 1011

TEAM 1

Role of intestinal epithelial nuclear receptor FXR in the Non Alcoholic Fatty Liver Disease complication of Type 2 Diabetes

Supervisor: **Sophie LESTAVEL**

UMR 1011 INSERM (Dir. Bart STAELS) - Laboratoire J&K, Pôle Recherche Faculté de Médecine, Boulevard du Pr Jules Leclercq 59000 Lille

Email: sophie.lestavel@univ-lille.fr

Phone: +33 3 20 97 42 13

The importance of the intestine and its crosstalk with the liver in the development of Type 2 diabetes (T2D) and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD) has received increasing attention. Notably, the **dysregulation of intestinal endocrine and immune functions** play a central role in metabolic diseases and **disruption of intestinal permeability** worsens T2D and NAFLD. **FXR** is a nuclear receptor expressed in metabolic tissues such as intestine, liver, adipose tissue and pancreas. FXR regulates energy metabolism *via* the modulation of bile acid synthesis, and lipid and glucose metabolism. Our preliminary results show that FXR deficiency restricted to intestinal epithelial cells impacts on gut immune system, even if mice are submitted to a normal chow diet.

We have submitted, for 24 weeks, C57Bl/6 mice deficient for FXR only in the epithelial cells of their intestine (**^{int}FXR KO mice**) and their control littermates to a control or a **NAFLD-inducing diet**. The M2 internship period will be devoted to the **processing of the samples we collected during the diet and at sacrifice**. ^{int}FXR KO mice and their control littermates will be characterized on chow and NAFLD-inducing diet regarding progression of the hepatic pathology (body weight monitoring, plasma ASAT/ALAT by ELISA, qPCR and histology of the liver) in relation to intestinal health (gut histology and immunofluorescence) and gut permeability (serum IgA by ELISA). The study of the intestinal immune system and the immune cell recruitment will be performed in small intestine and colon (biocomputing and statistical analysis of immunophenotyping data generated at the sacrifice, qPCR, and immunofluorescence).

This program should strengthen the preclinical proof-of-concept of FXR as a potential pharmacological target for the treatment of diabetes and its NAFLD complication.

The nuclear receptor Rev-Erb α : a new player in intestinal dietary lipid metabolism?

Supervisor: **Olivier BRIAND** – INSERM U1011 – EGID

Laboratoire JK, Pôle recherche Faculté de médecine, boulevard du Pr Jules Leclercq 59 Lille

Phone : +33 3 20 97 42 11

<mailto:olivier.briand@univ-lille.fr>

Obesity and diabetes are multifactorial chronic diseases whose etiology is an imbalance between energy intake and expenditure. Significant abnormalities of intestinal functions, including overproduction of triglyceride-rich lipoproteins, accompany these metabolic disorders and contribute to the development of atherosclerosis and fatty liver disease (NAFLD). The nuclear receptor Rev-Erb α integrates the biological clock with metabolism in major organs. Based on our current work, we hypothesize that Rev-Erb α in the gut is a key molecular player in the orchestration of dietary lipid metabolism, as well as in the control of lipoprotein production.

This M2 project is focused on studying, in *ex vivo* organoid (or mini-gut) models from human and murine origin, the mechanisms involved in the control by Rev-Erb α of the intestinal postprandial lipidemic response. The inhibition in enteroids of the expression of candidate target genes, coupled with the use of inhibitors of biological processes (lipophagy, vesicular trafficking...) will allow to elucidate the molecular mechanisms. The link with the clinic will be achieved by using pharmacological modulators of Rev-Erb α .

The approaches used are based on cell and molecular biology techniques (gene and protein expression analysis, indirect immunofluorescence, gene invalidation and overexpression...). This project is based on an important work of cell culture and image analysis.

Caractérisation des effets métaboliques de l'activation du récepteur TGR5 dans l'intestin : étude dans un modèle murin par une approche pharmacologique

Tuteur : **Anne TAILLEUX**-Inserm UMR 1011-Institut Pasteur de Lille-Université de Lille
anne.tailleux@univ-lille.fr

Contexte - **L'intestin** est un organe contribuant à l'homéostasie métabolique et inflammatoire via 1/ sa fonction d'absorption des nutriments 2/ sa flore commensale métaboliquement active 3/ sa fonction de barrière, en contrôlant la perméabilité, 4/ sa fonction entéro-endocrine, en synthétisant et sécrétant des molécules de signalisation et 5/ sa fonction homéostatique, par les cellules immunes qu'il contient. **TGR5** est un récepteur membranaire aux acides biliaires couplé aux protéines G exprimé par différents types cellulaires impliqués dans la régulation de l'homéostasie métabolique, en particulier les cellules entéro-endocrines produisant l'incrétine glucagon-like-peptide-1 (**GLP-1**), connue pour ses effets bénéfiques sur l'homéostasie métabolique. Un **outil pharmacologique** a été développé, composé d'un pharmacophore conférant une activité agoniste du récepteur TGR5 murin et d'un kinétophore qui en réduit l'absorption intestinale et cible les actions de la molécule dans la partie distale de l'intestin.

Hypothèse - L'activation de TGR5 dans l'intestin pourrait conduire à une amélioration de l'homéostasie métabolique, une diminution de la prise alimentaire, une amélioration de la tolérance au glucose.

Objectif - Dans le cadre du M2, notre objectif sera d'analyser les effets métaboliques et leurs mécanismes moléculaires de l'activation sélective du récepteur TGR5 dans l'intestin par un agoniste sélectif, le BDM72881.

Méthodes – Chez la souris C57BL6 mâle les effets d'une administration aiguë du composé seront évalués par mesure de la prise alimentaire et de la dépense énergétique (cages métaboliques), mesure de l'activation neuronale (immunohistochimie), test fonctionnel d'évaluation de l'homéostasie métabolique (OGTT), et mesure des peptides gastro-intestinaux co-sécrétés avec le GLP-1 (ELISA multiplex).

Ce projet de master 2 pourra ouvrir sur un projet de thèse qui évaluera plus globalement le rôle de TGR5 dans l'intestin sur la fonction endocrine.

Mots clé - récepteur TGR5, fonction entéro-endocrine, incrétines, peptides gastro-intestinaux, homéostasie métabolique, approche pharmacologique, analyses biochimiques, analyses histologiques, mesure d'expression génique.

Rôle physiopathologique des acides aminés de la voie des monocarbone dans la NAFLD : analyse des mécanismes moléculaires des variations observées dans une cohorte de patients.

Tuteur : Guillaume GRZYCH, AHU CHU Lille – guillaume.grzych@chru-lille.fr

Laboratoire : UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille.

Contexte : La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), enjeu majeur de santé publique, est la complication hépatique du syndrome métabolique et est très associée au diabète et à l'obésité. La NAFLD est une pathologie évolutive qui se caractérise par des lésions hépatiques dues à une accumulation de triglycérides dans le foie ou stéatose isolée (NAFL Non-Alcoholic Fatty Liver). En cas d'inflammation associée, la NAFL évolue vers la stéato-hépatite (NASH Non-Alcoholic Steato Hepatitis). Les complications possibles de la NAFLD sont la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Les mécanismes induisant le passage de la NAFL à la NASH sont encore mal compris. Grâce à une étude de cohorte, nous avons mis en évidence chez les patients atteints de NASH, un profil plasmatique métabolique particulier impliquant des changements des acides aminés participant au métabolisme des monocarbone.

Il s'agit d'un métabolisme régulateur, notamment, de la méthylation qui peut entraîner des modifications épigénétiques. Afin de comprendre les mécanismes moléculaires sous-tendant les variations plasmatiques observées chez les patients NASH, nous souhaitons étudier ces modulations dans un modèle murin dans lequel la NASH est induite par un régime spécifique. La littérature rapporte que l'activation du récepteur nucléaire PPAR α par le fénofibrate dans un modèle murin et chez l'Homme entraîne une augmentation plasmatique d'un des intermédiaires du métabolisme des monocarbone, l'homocystéine (Luc *et al.*, 2004). L'expression de PPAR α étant elle-même diminuée dans la NASH (Francque *et al.*, 2015), nous émettons l'hypothèse que PPAR α puisse être un des régulateurs du métabolisme des monocarbone dans la NASH.

Objectif : Le projet vise à analyser les variations des acides aminés plasmatiques et hépatiques ainsi que les variations d'expression génique dans un modèle murin de NASH induit par régime avec contrôle de l'expression et/ou de l'activité de PPAR α

Méthodes : Les modèles murins utilisés présenteront une NASH induite par régime avec soit une inactivation génétique de PPAR α (Ko total ou Ko spécifique dans les hépatocytes) ou soit une activation pharmacologique de PPAR α (par les fibrates). Les analyses de métabolomique ciblée par spectrométrie de masse seront réalisées sur des échantillons plasmatiques et hépatiques de ces modèles. En fonction des résultats de métabolome, des analyses d'expression génique dans le foie par Q-PCR ou analyse transcriptomique, permettront d'identifier les gènes responsables des variations métaboliques observées.

Collaborations : Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Joël Haas et le Pr Anne Tailleux (UMR1011 équipe 1).

Mots clé : NAFLD, modèle murin, PPAR α , acides aminés, métabolisme, métabolomique.

FASTRIP- Targeting strategy for the inhibition of FAT10/PPAR α interaction to treat NASH

Supervisor : Pr Réjane Paumelle-Lestrelin.

rejane.lestrelin@univ-lille.fr

Tel : 03 20 97 42 09

INSERM- UMR1011 « Nuclear receptor, metabolic and cardiovascular diseases”

Laboratoire J&K-Faculté de médecine pôle recherche-Bd Pr Jules Leclerc-Lille

Master 2 Biologie Santé : parcours : Diabète et Maladies cardiovasculaires- Santé de précision

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rapidly becoming the most common liver disease affecting 80% of the obese population. NAFLD is initiated by the accumulation of fat in the liver (steatosis) which evolves to non-alcoholic steato-hepatitis (NASH). NASH is a risk factor for disabling and deadly liver diseases, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), as well as cardiovascular disease. Currently, there is no drug treatment to limit the severity of NASH. In this context, it is important to well characterize the molecular mechanisms responsible for the development and progression of this pathology in order to provide preventive and/or therapeutic solutions.

The results of the UMR1011 laboratory revealed an involvement of FAT10/UBD, in NASH progression. FAT10 is a member of the eukaryotic ubiquitin-like protein family not or poorly expressed in normal tissues, which expression is increased in inflammatory context. FAT10 contains two UBL domains allowing covalent interaction (FATylation) through ligases (USE1 and UBA6), or non-covalent interaction, leading its substrates to proteasomal or lysosomal degradation.

Transcriptomic analysis showed a high increase of FAT10 expression in the liver of NASH patients, which correlated positively with steatosis, fibrosis, ballooning scores, and also NASH severity. Interestingly, FAT10 overexpression was associated with a decrease in the expression of the peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR α), a nuclear receptor controlling lipid metabolism and inflammation, as well as a down-regulation of the PPAR α -signaling pathway. Our results suggest that FAT10 may modulate NASH progression by interacting with PPAR α and promoting its deactivation highlighting FAT10/ PPAR α interaction as a new potential target to treat NASH.

In this context, the objective of this project is:

- (1) to well characterize the type of physical interaction between FAT10 and PPAR α**
- (2) to develop a cellular assay for analyzing the impact of FAT10/ PPAR α interaction on PPAR α activity**

(3) **to transfer the assay on the U1177 screening platform** for miniaturization and automation to increase the throughput.

(4) **to perform the screening of 30 000 compounds of the U1177 library** to identify molecules inhibiting FAT10/PPAR α interaction.

The Master 2 project will be involved in the part 1) and 2) of this project. We expect to identify new molecules disrupting FAT10/PPAR α interaction that could enter a drug discovery program to ultimately lead to an optimized candidate for a proof of concept in murine model of NASH developed in the UMR1011 laboratory. The results should highlight additional mechanisms of the NASH development and lead to the identification of new therapeutic tools for this disease.

Caractérisation du remodelage cardiaque au cours du développement d'une NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) : focus sur le rôle des cellules immunitaires myocardiques.

Dr Laura BUTRUILLE, INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires
laura.butruille@pasteur-lille.fr

Pr David MONTAIGNE, INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires
david.montaigne@chru-lille.fr, 03 20 44 52 30

Les **NAFLD** (*Non Alcoholic Fatty Liver Diseases*) sont des manifestations hépatiques du syndrome métabolique associées à l'obésité et au diabète de type 2. Le terme NAFLD regroupe la succession progressive du stade NAFL (*Non Alcoholic Fatty Liver*) caractérisé par la présence d'une stéatose hépatique, puis du stade NASH (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*) caractérisé par la présence d'une **stéatose et d'une inflammation hépatique**. Sur le long court, le stade NASH peut aboutir à une **fibrose hépatique**, induisant ultimement une cirrhose ou un cancer. Ces pathologies hépatiques chroniques n'ont pas de traitement à ce jour, et de **nombreuses études épidémiologiques rapportent un risque accru d'apparition de pathologies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque ou l'arythmie**, chez ces patients. Cependant, **les mécanismes liant les NAFLD aux pathologies cardiaques sont imparfaitement compris**. Nos premiers résultats suggèrent une **dérégulation de l'immunité innée** induite par les NAFLD, favorisant l'apparition de foyers inflammatoires intra-cardiaques et de fibrose dans les oreillettes et les ventricules.

Le projet consiste à caractériser ces mécanismes dans un **modèle pré-clinique murin**. La description des **phénotypes hépatiques et cardiaques** se fera à partir d'observations macroscopiques, de tests fonctionnels de stimulation cardiaque, d'analyses histologiques, d'analyses d'expressions géniques et protéiques et d'un immunophénotypage complet. Ces données viendront renforcer les études cliniques réalisées sur les biopsies de myocarde obtenues au cours de chirurgies cardiaques et le suivi post-opératoire de patients d'une cohorte lilloise générée à l'institut Cœur-Poumon (POMI-AF : NCT03376165).

Impact du moment de la journée sur la réaction immuno-inflammatoire péri-opératoire et le remodelage myocardique après chirurgie cardiaque

Pr David MONTAIGNE, INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires
david.montaigne@chru-lille.fr, 03 20 44 52 30

Dr Laura BUTRUILLE, INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires
laura.butruille@pasteur-lille.fr

Le rétrécissement valvulaire aortique est la pathologie valvulaire cardiaque la plus fréquente. Cette valvulopathie est responsable d'un obstacle chronique à l'éjection du ventricule gauche (VG). Face à cette post-charge élevée, le VG s'adapte à travers une augmentation de sa masse musculaire. Ce remodelage initialement adaptatif concourt à l'installation d'une fibrose intra-myocardique et d'une altération de la relaxation et de la compliance du VG. Le **remodelage myocardique devient ainsi maladaptatif** et conduit à une **insuffisance cardiaque**. Le remplacement valvulaire aortique (RVA) est la seule option thérapeutique.

Des études pré-cliniques tissent un lien entre rythme circadien, inflammation et remodelage cardiaque. Nous avons démontré récemment que le remplacement valvulaire aortique (RVA) est associé à **moins de complications lorsqu'il est réalisé l'après-midi vs le matin**. Nous émettons l'hypothèse que **l'horloge biologique module le recrutement de cellules immunitaires per-opératoire** et ainsi les processus de cicatrisation et remodelage inverse myocardique après RVA. Nous souhaitons compléter nos observations cliniques à l'aide d'une **étude pré-clinique dans un modèle murin**. Nous réaliserons un **transcriptome et un épigénome sur les leucocytes circulants** après une chirurgie le matin vs l'après-midi afin de déterminer **l'impact du rythme circadien sur la réponse inflammatoire systémique**. Nous analyserons les **populations de cellules inflammatoires intra-myocardiques** à l'aide d'un immunophénotypage complet. Enfin, nous définirons l'impact de la signalisation du gène de l'horloge et récepteur nucléaire REV-ERBa sur les signatures épigénétiques des leucocytes et le remodelage cardiaque dans ce modèle animal.

TEAM 3

Caractérisation des interactions entre cellules dendritiques (DC) et lymphocytes T (LT) dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Tuteur. David DOMBROWICZ, DR Inserm – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Laboratoire : UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille. 0320877967

Contexte. La NASH ou « maladie du foie gras » est une pathologie dont l'incidence a très fortement augmenté dans le monde entier et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique. Nous avons montré (Haas et al. Nat. Metab. 2019), chez l'homme et dans un modèle animal, que cette pathologie métabolique était associée à de profonds changements du système immunitaire affectant en particulier des sous-populations de DC (cDC1 et cDC2) et de LT CD8 cytotoxiques. Ces altérations sont potentiellement causales dans la pathologie mais les mécanismes fonctionnels mis en jeu, notamment les interactions entre DC et LT, demeurent inconnus et ces populations n'ont pas été précisément caractérisées.

Objectif. Le Master 2 visera à analyser caractériser phénotypiquement et fonctionnellement les populations de LT CD8 (et CD4).

Méthodes. Dans un modèle murin de NASH induit par l'alimentation, les populations lymphocytaires T CD8 et CD4 hépatiques seront caractérisées par diverses techniques : cytométrie de flux, RNA-seq sur cellules uniques (avec une analyse particulière des voies métaboliques et du récepteur antigénique des lymphocytes T -TCR-), mesures du métabolisme intracellulaire (Seahorse). En fonction des résultats obtenus, les interactions avec les DC pourraient être évaluées dans des tests fonctionnels.

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Joël Haas (UMR1011 équipe 1).

Mots clé. NASH, Lymphocytes T, DC, métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

TEAM 4

Transcriptional control of hepatic cell phenotypic plasticity

Jérôme Eeckhoute – INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète Faculté de Médecine de Lille – Pôle Recherche

Boulevard du Professeur Leclerc, Bâtiment J&K

59045 Lille cedex – Tel :03.20.97.42.19

jerome.eeckhoute@inserm.fr

<https://u1011.pasteur-lille.fr/lunite/theme-4-analyse-transcriptionnelle-integree-des-maladies-hepatiques/>

The liver exerts instrumental metabolic functions which need to be constantly adjusted to the nutritional and energy status of the body. We have recently identified that the hepatic transcriptome is controlled by a functional interplay between the chromatin structure, the epigenome and several transcriptional regulatory complexes. In this context, we are seeking to identify how transcriptional regulators interact with the chromatin to ensure specificity and appropriate levels of liver gene expression. We are also interested in the perturbation of these mechanisms in the context of liver dysfunction. We propose a Master 2 internship on this topic for a student interested in the elucidation of the molecular mechanisms of transcriptional regulation.

EQUIPE 5

Le tissu adipeux brun de l'embryon à l'adulte : implications dans les maladies métaboliques

Tuteur : Dr. Alicia Mayeuf-Louchart

Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, Unité 1011-Pr B. Staels, Equipe 5-Dr. H. Duez

03.20.87.77.75

alicia.mayeuf-louchart@inserm.fr

Le tissu adipeux brun représente une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques. Lorsqu'il est activé par différents stimuli tels qu'une exposition au froid, le tissu adipeux brun métabolise environ 20% de l'apport énergétique quotidien. Une partie du glucose capté par les adipocytes bruns est stockée sous forme de glycogène. Pourtant, le rôle du glycogène et son devenir au sein des adipocytes bruns est peu connu. Récemment, nous avons publié un article dans lequel nous montrons que la dynamique du glycogène, c'est-à-dire sa formation puis sa

dégradation, est essentielle à la formation des gouttelettes lipidiques au cours de la différenciation des adipocytes bruns.

L'objectif de ce projet est d'étudier le métabolisme du glycogène dans les adipocytes bruns et beiges, afin de déterminer si son métabolisme peut représenter une cible potentielle pour améliorer l'activité du tissu adipeux brun dans le contexte des maladies métaboliques.

Cette étude sera basée sur des expérimentations réalisées chez le modèle murin, au cours du développement et chez l'adulte dans différentes conditions patho-physiologiques. Au cours du M2R, l'étudiant(e) réalisera des expériences d'histologie (coupes de tissus, colorations, immunohistochimie, microscopie), de biologie cellulaire (culture cellulaire, immunohistofluorescence, microscopie confocale), de biologie moléculaire (extraction d'ARN, RTqPCR) et métaboliques (dosages biochimiques). Ce projet a pour ambition d'initier un projet de thèse.

UMR 1283

Rôle des régulateurs du cycle cellulaire et de l'inflammation dans la dédifférenciation des cellules β pancréatiques dans le diabète et le vieillissement.

Tuteur : **Jean-Sébastien Annicotte** – **INSERM U1283/CNRS UMR8199 EGID** – Faculté de Médecine-
Pôle Recherche, 2eme étage Ouest- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – téléphone +33 (0)3 20 97
42 54 –e-mail : jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Le diabète de type 2 se caractérise par une glycémie élevée et se développe en raison d'une insuffisance de la capacité des cellules bêta pancréatiques à produire de l'insuline. L'incidence et la sensibilité au diabète de type 2 augmentent avec l'âge, mais le (s) mécanisme (s) sous-jacent (s) dans les cellules bêta qui contribuent à cette susceptibilité accrue n'ont pas été entièrement élucidés. Nous proposons dans ce projet d'étudier le rôle de l'inflammation dans la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques au cours du vieillissement et/ou du diabète.

Le but de ce projet de recherche sera d'évaluer la relation entre inflammation, différenciation et plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro, mais également des modèles de souris génétiquement modifiées spécifiquement dans certains tissus et permettant le lignage cellulaire. Nous espérons ainsi, au travers de ce projet, identifier de nouvelles cibles responsable du vieillissement prématuré des cellules productrices d'insuline afin de développer des stratégies thérapeutiques originales qui constitueront les traitements de demain.

Reprogrammation épigénomique des cellules β pancréatiques dans le diabète.

Tuteur : **Jean-Sébastien Annicotte** – **INSERM U1283/CNRS UMR8199 EGID** – Faculté de Médecine-
Pôle Recherche, 2eme étage Ouest- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – téléphone +33 (0)3 20 97
42 54 –e-mail : jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Les cellules β pancréatiques, considérées comme le capteur des niveaux de glucose circulants, contrôlent la sécrétion d'insuline par un processus finement régulé. Des dysfonctionnements de ce type cellulaire, associés à une diminution du nombre de cellules β sont à l'origine de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2. Des études récentes ont montré une plasticité de ces cellules entraînant une perte de leur fonction associée au développement du diabète de type 2. Nos résultats préliminaires semblent démontrer que l'épigénome joue un rôle clé dans cette reprogrammation cellulaire. Le but de ce projet recherche de master 2 sera d'étudier les mécanismes épigénomique impliqués dans la plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro. Ces données permettront de mieux comprendre les mécanismes de dysfonctionnement des cellules β au cours du développement du diabète.

Rôle de la voie purinérgique dans l'homéostasie métabolique et le développement du diabète de type 2.

Tuteur : **Jean-Sébastien Annicotte** – **INSERM U1283/CNRS UMR8199 EGID** – Faculté de Médecine-
Pôle Recherche, 2eme étage Ouest- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – téléphone +33 (0)3 20 97
42 54 –e-mail : jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Le diabète de type 2 (T2D) se caractérise par des niveaux élevés de glucose sanguin. Le dysfonctionnement des cellules β pancréatique joue un rôle majeur dans la pathogenèse du T2D. La restauration de la masse et de la fonction des cellules β est donc devenue un domaine de recherche intensive nécessaire à la génération de médicaments antidiabétiques. Notre programme de recherche vise à décoder le rôle spécifique de la voie purinérgique au sein des cellules β dans des conditions physiologiques et physiopathologiques. En combinant la technologie du Pamgene, de séquençage haut débit, des modèles de souris, Cripsr / Cas9 et les études sur les îlots humains, ce projet aura pour objectif de disséquer les processus régulés par la voie P2Y et sa modulation pharmacologique dans le contrôle de l'homéostasie métabolique et nous permettra d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques pour le traitement des maladies métaboliques.