

Rapport sur les avancées du travail de Recherche sur le projet « Régulation du flux vasculaire dans les îlots pancréatiques *in vivo* en conditions physiologiques et lors du diabète de type 2 » porté par Aurélien MICHAU, lauréat de l'allocation « Jeunes Chercheurs Francophones ».

TITRE : Régulation du flux vasculaire dans les îlots pancréatiques *in vivo* en conditions physiologiques et lors du diabète de type 2

L'allocation obtenue a permis de financer une année de salaire d'Aurélien Michau en tant que Chercheur Postdoctorant d'Octobre 2016 à Septembre 2017. Aurélien Michau était impliqué à 100% sur le projet nommé ci-dessus et décrit dans la demande d'allocation transmis à la Société Francophone du Diabète.

Les objectifs de ce projet étaient divisés en deux parties :

- 1) Etudier le rôle des péricytes dans le contrôle du flux vasculaire en conditions physiologiques.
- 2) Les modifications morphologiques et fonctionnelles (contrôle du flux vasculaire) des péricytes en réponse à un régime gras. Les facteurs moléculaires affectés dans les péricytes.

A ce jour, plusieurs points ont pu avancer de manière significative.

Les altérations morphologiques des péricytes dans les souris NG2dsRed sous régime gras.

En réponse à un régime riche en gras de 16 semaines (High Fat Diet ou HFD, 60% des calories apportées par le gras), les souris mâles transgéniques NG2dsRed (exprimant un marqueur fluorescent dans les cellules NG2+, marqueur des péricytes) ont développé un surpoids, une résistance à l'insuline, ainsi qu'une intolérance au glucose comparé à des souris mises sous régime standard (ND). Ces souris présentaient également une augmentation significative de la glycémie basale. Ces résultats sont compatibles avec le développement d'un diabète de type 2. Les pancréas de ces souris ont été prélevés, la taille du corps cellulaire des péricytes a été mesurée sur des clichés obtenus au microscope confocale. Les résultats montrent une augmentation significative de la taille du corps cellulaire des péricytes des souris nourries avec un régime HFD, spécifiquement dans les îlots. Ces résultats sont compatibles avec ceux retrouvés dans des modèles génétiques de souris obèses et diabétiques (db/db). Ces données nous montrent que l'hypertrophie des péricytes des îlots pancréatiques est présente également sur des modèles murins de diabète induits par l'alimentation, et non par manipulation génétique du modèle.

L'impact du régime gras sur le flux vasculaire pancréatique.

Des souris mâles transgéniques NG2-ChR2-Tomato, exprimant le canal ionique channel-rhodopsin photoactivable sous le contrôle du promoteur NG2, ont été placées sous régime HFD. La vitesse de déplacement des hématies a été mesurée comme décrite dans le projet de demande d'allocation. Le flux sanguin basal n'est pas modifié dans le tissu exocrine des souris quel que soit le régime utilisé. Cependant, il semble que le flux sanguin dans les îlots pancréatiques soit diminué chez les souris après 16 semaines de régimes HFD, comparé aux souris après 16 semaines de régime ND.

La contractilité des péricytes pancréatiques de souris NG2-ChR2-Tomato sous régime HFD est modifiée.

Pour la première fois, nous avons modulé le flux pancréatique dans les tissus exocrine et endocrine par stimulation optogénétique in vivo sur souris anesthésiées, nourries pendant 16 semaines avec un régime soit ND soit HFD. La diminution du flux observée est due à la contraction des péricytes présents dans le pancréas en réponse à la stimulation lumineuse. Nous avons mesuré le flux sanguin avant, pendant et après stimulation. Dans le tissu exocrine, aucune différence n'a été détectée entre les souris nourries avec le régime ND et HFD. En revanche, dans les îlots pancréatiques, nous avons mis en évidence une régulation différente du flux entre les souris nourries avec le régime HFD et le régime ND.

Le profil d'expression des gènes des péricytes dans les îlots pancréatiques :

La prochaine étape du projet consiste à extraire les ARNs des îlots pancréatiques et de mesurer l'expression des gènes spécifiques des péricytes chez les souris nourries avec le régime ND et HFD. Initialement, le projet impliquait une découpe au laser des îlots sur tranches de pancréas déshydratées et fixées. Cependant, nous nous sommes rendu compte que ces différents traitements altéraient énormément l'intégrité des ARNs, pouvant rendre les résultats des mesures de l'expression des gènes complètement ininterprétable. Nous avons donc décidé d'isoler directement les îlots de Langerhans entiers et d'en extraire les ARNs pour mesure d'expression des gènes cibles dans les péricytes, gènes identifiés dans la bibliographie. Les expériences sont en cours et les animaux prévus pour cela sont en cours de régime.

Présentations données:

Ce travail de recherche a été présenté à plusieurs occasions lors de séminaires internes de l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Montpellier au cours de l'année 2016/2017.

Une présentation orale a également été donnée lors du Workshop NOVAMEDICA qui a eu lieu les 2 et 3 juin 2016 à Montpellier, avec pour thème « Innovation et Diabète ».

La SFD a été citée et remerciée lors de ces différentes présentations.

Publications scientifiques :

Une publication est actuellement en cours de rédaction et devrait arriver à terme fin 2017 / début 2018. Cette publication aura pour sujet l'ensemble du projet décrit dans la demande d'allocation soumise à la SFD. La SFD sera citée et remerciée dans cet article.

En conclusion, l'obtention de cette bourse a permis de largement avancer ce projet de recherche et de le mener à quasi complétion.