

## Intitulé du titre de l'allocation SFD.

Rôle du neuropeptide 26RFa, dans la régulation de la glycémie au cours de l'obésité associée au diabète de type 2.

Le 26RFa appartient à la famille des peptides RFamides. Identifié comme le ligand du récepteur GPR103, le 26RFa et sa forme allongée en position N terminale, le 43 RFA, sont fortement exprimés au niveau des noyaux hypothalamiques et exercent une activité orexigène. Cette dernière résulte d'une augmentation de l'expression et de la libération du NPY associée simultanément à une diminution de l'expression de la POMC et de la libération de l' $\alpha$ MSH.

Nous avons récemment rapporté que le 26RFA exerçait aussi une activité de type incrétine. En effet, fortement exprimé sur le tractus digestif, nous avons observé une sécrétion du peptide au décours d'une charge orale en glucose chez des volontaires sains. Chez le rongeur, nous avons montré que le 26RFa exerçait un effet antihyperglycémiant via une stimulation de la sécrétion d'insuline.

L'objectif du travail financé en partie par la présente allocation consiste à évaluer le système peptidergique 26RFA-GPR103 dans les conditions physiopathologiques telles que l'obésité associée au diabète de type 2. Plusieurs approches sont en cours de réalisation pour répondre à cet objectif.

### **Chez l'homme**

Tout d'abord, nous avons mesuré les concentrations plasmatiques du 26RFa au décours d'un repas calibré via l'utilisation d'un dosage RIA élaboré dans notre laboratoire. Les prélèvements plasmatiques comportant glycémie, insulinémie, C peptide et 26RFA plasmatiques étaient réalisés avant, 1h et 2 heures après l'ingestion d'un repas mixte de 200 calories. Ces éléments ont pu être obtenus chez 18 patients diabétiques et 8 sujets normoglycémiques. Les premiers résultats obtenus suggèrent une différence significative dans les concentrations plasmatiques du 26RFa dans les 2 groupes analysés.

### **Chez la souris.**

Nous avons utilisés 60 souris C57black dont la moitié était exposée à un régime de High Fat Diet (HFD) pendant 12 semaines. Comme attendu les souris HFD présentaient un poids significativement plus élevé et une hyperglycémie à jeun.

Nous avons premièrement évalué l'effet d'une injection 26RFA (500 $\mu$ g/Kg) sur l'évolution glycémique sur des souris de chaque groupe après 12h de jeun. Dans un deuxième temps, nous avons mesuré la glycémie au décours d'une IPGTT (intra peritoneal glucose tolerance test) (glucose 1.5g/Kg) chez 15 souris de chaque groupe en comparant l'injection de glucose+PBS versus glucose +26RFa. Nous avons également évalué la glycémie au décours d'un test de tolérance à l'insuline pour l'ensemble des groupes en comparant insuline+PBS versus insuline+26RFa. Enfin, nous avons mesuré les concentrations d'insuline au décours d'une charge orale en glucose en comparant dans chaque groupe l'injection glucose+PBS versus Glucose+ 26RFa.

L'ensemble des résultats obtenus jusqu'à présent suggère un dysfonctionnement important du système peptidergique 26RFA-GPR103 chez les souris soumises aux régimes HFD.

Pour compléter le travail sur le rôle du tractus digestif et la sécrétion du 26RFA, nous avons d'une part analysé les concentrations plasmatiques de 26RFA chez des souris contrôles et des souris HFD après une charge orale en glucose. D'autre part, nous avons mesuré le contenu en 26RFA de différents segments du tractus digestif également au décours d'une charge orale en glucose. Là encore, les résultats obtenus montrent des différences significatives dans la sécrétion de 26RFA chez les souris HFD.

### **Etude de l'expression du GPR103 sur les tissus cibles de l'insuline**

Pour comprendre les mécanismes impliqués dans le dysfonctionnement du système 26RFA-GPR103 au décours du régime HFD, nous avons mesuré l'expression du GPR103 par qPCR sur des prélèvements hépatiques, musculaires et adipocytaires issus des souris HFD et contrôle. Il a ainsi été observé une diminution de l'expression du GPR103 sur les prélèvements issus des souris HFD qui pourrait en partie expliquer la baisse de l'effet antihyperglycémiant du 26RFA observée chez les souris HFD.

### **Etude in vivo sur la sécrétion d'insuline.**

Nous avons analysé l'effet du 26RFA sur des lignées de cellules  $\beta$  humaines plus ou moins exposées à une situation de lipotoxicité. Nous avons confirmé l'effet secrétagogue d'insuline sur cette lignée et son altération au décours de la lipotoxicité .

**Au total**, l'ensemble de ces approches nous permet de démontrer pour la première fois une altération significative du système peptidergique 26RFA-GPR103 au décours de l'obésité associée au diabète. Ces résultats originaux seront colligés dans un article qui sera prochainement soumis à publication.