



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PERRIER Johan**

Titre de la thèse : « *Modifications métaboliques et fonctionnelles des cellules  $\beta$  pancréatiques au cours du diabète de type 2* »

## Résumé



Mots clés : Diabète de type 2 / Métabolomique / Résonance Magnétique Nucléaire / Îlots pancréatiques / cellules  $\beta$  / Glucolipotoxicité / Déshydrogénases mitochondriales / Cycle du citrate

L'insuline est une hormone contribuant à l'homéostasie du glucose dans le sang en favorisant son absorption par ces cellules cibles des tissus insulino-sensibles tels que le foie, le muscle et le tissu adipeux. Lors d'un diabète de type 2 (DT2) les tissus insulino-sensibles voient diminuer leur capacité à répondre à l'insuline mettant progressivement en place une hyperglycémie chronique. Pour répondre à la demande accrue en insuline découlant de l'insensibilité des tissus cibles, les cellules  $\beta$  pancréatiques insulino-sécrétrices libèrent davantage d'insuline jusqu'à s'épuiser. L'excès de substrats énergétiques circulants sous forme de glucose, induisant une glucotoxicité, et de lipides, induisant une lipotoxicité, mène à un défaut de renouvellement d'ATP, qui est substrat crucial pour la synthèse et la sécrétion régulée d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques. Les modifications de l'homéostasie métabolique intracellulaire sont des marqueurs du remodelage du métabolisme des cellules  $\beta$  au cours du DT2 mais les échanges entre ces cellules et leur environnement restent inconnus. En vue d'étudier la nature métabolique de ces échanges, nous avons soumis des îlots pancréatiques humains et un modèle de cellules  $\beta$  murines INS-1E à différentes concentrations de glucose et de palmitate pendant 48h afin de mimer les conséquences de la gluco-lipotoxicité associée au DT2. Une étude de métabolomique par résonance magnétique nucléaire du proton en complément d'analyses biochimiques nous ont permis de révéler des modifications majeures du métabolisme énergétique. Ces modifications sont associées à des altérations d'expressions et de régulations de déshydrogénases mitochondriales perturbant le cycle du citrate. La signature métabolomique en condition de glucolipotoxicité est proche entre les îlots humains et les INS-1E. Cependant, alors que le citrate est directement sécrété hors de la cellule dans le modèle des îlots humains, il apparaît utilisé au profit de la synthèse de lipides supportant une sécrétion de triglycérides dans le modèle INS-1E. Ces résultats sont en cohérence avec les travaux précédemment réalisés par notre équipe montrant que des modifications des contacts entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique sont associées à une diminution de la respiration mitochondriale lors de conditions mimant la glucotoxicité. Ainsi nous proposons un modèle où, comme lors du DT2, les cellules  $\beta$  pancréatiques sont soumises à de fortes quantités de glucose et de lipides induisant un stress mitochondrial. Ce stress conduit à l'altération de l'axe glycolyse-cycle du citrate-sécrétion d'insuline associée à une sécrétions importante de pyruvate, de citrate ou de triglycérides, ne permettant plus le renouvellement d'ATP nécessaire à la sécrétion d'insuline.

