DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DA COSTA Lorine**

Titre de la thèse : *« Rôle physiopathologique de la voie vésiculaire de la production hépatique de glucose : implication de la cavéoline-1 dans le transport de la glucose-6-phosphatase »*

Résumé

L'utilisation de médicaments antidiabétiques tels que la metformine pour réduire la néoglucogenèse hépatique constitue le traitement de première intention des patients atteints de diabète de type 2. Cibler la néoglucogenèse hépatique est donc une stratégie efficace pour contrer le développement du diabète de type 2. La néoglucogenèse dépend de la glucose-6-phosphatase, dont l'expression est restreinte au foie, au rein et à l'intestin. La glucose-6-phosphatase catalyse dans le réticulum endoplasmique la production de glucose, qui est ensuite exporté dans le sang par le transporteur GLUT2 et par une voie dépendante de mouvements membranaires. Nous avons démontré que cette voie alternative de production de glucose repose sur le trafic dépendant de la cavéoline-1 (CAV1) de la sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase (G6PC1) vers la membrane plasmique (Article 1).

L'objectif principal de mon projet est de démontrer l'impact bénéfique de la suppression de cette voie vésiculaire de production hépatique de glucose sur le développement du diabète de type 2. Sur la base d'une stratégie Cre-lox inductible par le tamoxifène, nous avons développé un modèle de souris invalidées pour la CAV1 spécifiquement dans le foie (L.*Cav1*$^{-/-}$). Après 16 heures de jeûne, les hépatocytes des souris L.*Cav1*$^{-/-}$ produisent moins de glucose que les hépatocytes sauvages. *In vivo*, un test de tolérance au pyruvate confirme la moindre production de glucose hépatique des souris L.*Cav1*$^{-/-}$ à jeun. En accord avec nos résultats précédents (Article 1), cette diminution de production de glucose est associée à une diminution de la quantité de G6PC1 à la membrane plasmique dans le foie des souris L.*Cav1*$^{-/-}$ à 16h de jeûne par rapport aux souris sauvages. Dans un modèle d'obésité et

de diabète, induits par un régime riche en gras et en sucres (HF/HS), l'invalidation hépatique de *Cav1* améliore l'hyperglycémie à jeun, l'hyperinsulinémie, la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline des souris. En parallèle, cette invalidation protège de la prise de poids et de l'accumulation des lipides hépatiques induites par un régime riche en gras et en sucres. Cette protection serait liée à une diminution de l'absorption lipidique intestinale des souris L.*Cav1*$^{-/-}$. Enfin, la délétion de *Cav1* spécifiquement dans le foie corrige partiellement l'hyperinsulinémie, l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline de souris préalablement rendues obèses et diabétiques.

En conclusion, diminuer la néoglucogenèse hépatique en ciblant spécifiquement la voie vésiculaire de production du glucose est suffisant pour prévenir et corriger les dérégulations du métabolisme glucidique induites par un régime HF/HS, indépendamment d'une réduction du poids corporel. Nos résultats identifient une nouvelle voie cellulaire de production de glucose, impliquant le déplacement de la G6PC1 à la membrane plasmique, qui représente une cible thérapeutique prometteuse dans la prévention du diabète de type 2.

Mots-clés : Diabète, production hépatique de glucose, cavéoline-1, glucose-6-phosphatase, trafic cellulaire