

## Prix Spécial du Jury SFD 2014

### DEMANDEUR

Prof. Bart Staels, UMR1011

### TITRE DU PROJET

Rôle des acides biliaires dans la connection entre le système entero-endocrine et le pancréas endocrine : implication du récepteur nucléaire FXR dans la cellule bêta pancréatique

### MONTANT OBTENU

20 000 Euros

Les **acides biliaires** (ABs), longtemps considérés comme des molécules détergentes uniquement impliquées dans l'absorption intestinale des lipides alimentaires, ont été plus récemment montrés pour être aussi des molécules de signalisation cellulaire, de par leurs propriétés de fixation et d'activation du récepteur membranaire TGR5 exprimé par les cellules entero-endocrines, et du **récepteur nucléaire Farnesoid-X-Receptor (FXR)** exprimé dans le foie et l'intestin. De manière intéressante, FXR est aussi exprimé dans la **cellule bêta pancréatique** où il régule l'expression et la sécrétion de l'**insuline**. Les voies de signalisation de FXR et TGR5 régulent des voies métaboliques impliquées dans le contrôle de l'**homéostasie glucidique** et énergétique. Ainsi, toute modification qualitative et/ou quantitative du pool des ABs dans l'organisme peut avoir des répercussions sur l'homéostasie du glucose en agissant à la fois sur le système enterohépatique, sur le pancréas endocrine et sur leurs interrelations dans ce **système métabolique intégré**. En accord avec ce concept, la technique chirurgicale de type **Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)**, procédure de référence pour obtenir une perte de poids substantielle et stable chez les patients obèses, induit des améliorations métaboliques indépendantes de la perte de poids, qui incluent l'amélioration du contrôle glycémique et la rémission du diabète de type 2 chez 80% des patients. Puisque le RYGB induit des variations quantitatives et qualitatives dans le pool des ABs, ces derniers ont été proposés pour participer aux effets bénéfiques du RYGB indépendants de la perte de poids.

Les objectifs généraux de ce projet sont d'analyser 1) comment les ABs jouent un rôle dans le contrôle de l'homéostasie glucidique en étant acteurs dans le dialogue entre l'axe entéro-hépatique et le pancréas endocrine, 2) comment les modifications du pool d'ABs modulent ce dialogue intertissulaire et améliorent l'homéostasie glucidique, et 3) quel est le rôle de FXR dans la cellule bêta pancréatique dans ces processus. Pour cela, nous avons adopté deux stratégies principales:

1) Le développement d'un modèle de **souris déficiente pour le récepteur nucléaire FXR spécifiquement dans la cellule bêta pancréatique** par le système d'inactivation conditionnelle Cre-LoxP.

Nous avons caractérisé le phénotype métabolique de la souris invalidée pour FXR dans la cellule bêta pancréatique (la souris FXRbcell-KO) par des mesures de glycémie et d'insulinémie et des tests fonctionnels de réponse au glucose dans différentes conditions métaboliques. Nourrie par un régime standard, la souris FXRbcell-KO présente une légère intolérance au glucose par comparaison aux souris contrôles, phénotype exacerbé quand la souris est soumise au stress métabolique du régime riche en graisses (HFD), avec une diminution de la sécrétion d'insuline après l'administration du glucose. Pour comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la régulation du métabolisme du glucose par FXR dans la cellule bêta pancréatique, nous envisageons des études transcriptomiques sur îlots pancréatiques dans les différents contextes métaboliques. En particulier, le phénotype métabolique de la souris FXRbcell-KO étant peu prononcé, nous avons soumis les souris à l'opération chirurgicale de ligature du canal biliaire. Cette procédure induit une **augmentation de la concentration d'ABs** dans le sang et dans les tissus périphériques, et par conséquent une augmentation des concentrations d'**agonistes de FXR** dans le pancréas. Nous allons étudier les gènes régulés par FXR par l'analyse de l'expression génique globale dans les îlots pancréatiques des souris après l'opération, ce qui permettra de mieux comprendre le rôle de FXR dans la cellule bêta pancréatique dans le **dialogue entre l'axe enteroendocrine et le pancréas endocrine**.

De plus, pendant la génération de la souris FXRKO-bcell nous nous sommes aperçus que dans le croisement d'une souris floxée avec une souris Cre, des anomalies d'activation du transgène Cre peuvent se produire conduisant à la recombinaison de l'allèle floxé dans des tissus autre que le tissu cible, et donc à une inactivation de FXR dans tous les tissus de l'organisme, soit un knock-out total. Les phénomènes responsables de ces recombinaisons non-spécifiques ont lieu

vraisemblablement pendant la gaméto-genèse ou le développement embryonnaire, mais les mécanismes ne sont pas encore bien élucidés, et pour cela peuvent potentiellement affecter tous les modèles animaux obtenus avec le système Cre-LoxP. Nous avons développé une stratégie de génotypage visant à mettre en évidence ces recombinaisons non spécifiques, et applicables à tous les modèles générés par Cre-LoxP. Cette technique a fait l'objet d'un article avec lequel nous mettons en garde la communauté scientifique sur l'utilisation de la souche RIP-Cre (Rat Insulin Promoter, utilisée dans notre projet) et potentiellement de toutes autres souches qui impliquent la stratégie Cre-LoxP.

#### **Publications:**

- V Spinelli, C Martin, E Dorchies, E Vallez, H Dehondt, MS Trabelsi, A Tailleux, S Caron, B Staels, Screening strategy to generate cell specific recombination: a case report with the RIP-Cre mice, *Transgenic Research*, October 2015, Volume 24, Issue 5, pp 803–812.

#### **Communications:**

- 3<sup>ème</sup> symposium EGID (European Genomic Institute for Diabetes), Lille, 02-03 Décembre 2014, "Pitfalls with Tissue-specific Cre mice: need for a screening strategy to detect non-specific recombination of the floxed alleles. Example of the RIP-Cre strain" V Spinelli, C Martin, E Dorchies, E Vallez, H Dehondt, MS Trabelsi, A Tailleux, S Caron, B Staels;  
- Congrès de la Société Francophone du Diabète, 11-14 mars 2014, Paris « Rôle physiopathologique du récepteur nucléaire FXR dans la cellule bêta pancréatique : connection entre l'axe entero-hépatique et le pancréas endocrine via les acides biliaires », Valeria Spinelli, Emmanuelle Vallez, Emilie Dorchies, Bart Staels, Anne Tailleux.

2) Les changements dans le pool des ABs observés après RYGB sont parmi les candidats potentiels des améliorations métaboliques indépendantes de la perte de poids. En effet, la variation des ligands de FXR et TGR5 pourrait moduler l'activité de ces récepteurs dans les tissus métaboliques, en participant à l'instauration des effets bénéfiques du RYGB indépendants de la perte de poids. Pour étudier cette hypothèse, des modèles précliniques de RYGB ont été développés. Nous avons comparé le pool d'ABs pre- et post-RYGB entre trois espèces (rat, cochon et Homme) avec l'objectif d'évaluer quel modèle préclinique est le plus approprié pour ces études en termes de caractéristiques du pool d'ABs. Ce travail a fait sujet d'un article publié dans la revue *International Journal of Obesity*. Une deuxième étude a concerné la recherche des causes et mécanismes sous-jacents à l'augmentation des concentrations en ABs circulants induits par le RYGB. Dans le modèle de miniporc, l'analyse de la composition du pool d'ABs circulants et de l'expression hépatiques de gènes impliqués dans le métabolisme des ABs avant et après RYGB, a permis de montrer que des changements de la fonction hépatique sont, au moins en partie, responsables de l'augmentation dans le pool d'AB qui suit le RYGB. Ce travail a fait sujet d'un deuxième article publié dans la revue *International Journal of Obesity*.

#### **Publications:**

- Chávez-Talavera O\*, Baud G\*, Spinelli V\*, Daoudi M, Kouach M, Goossens JF, Vallez E, Caiazzo R, Ghunaim M, Hubert T, Lestavel S, Tailleux A, Staels B, Pattou F. "Roux-en-Y gastric bypass increases systemic but not portal bile acid concentrations by decreasing hepatic bile acid uptake in minipigs." *Int J Obes*. 2017 Jan 17. doi: 10.1038/ijo.2017.7. [Epub ahead of print] \*co-first auteur;  
- Spinelli V\*, Lalloyer F\*, Baud G, Osto E, Kouach M, Daoudi M, Vallez E, Raverdy V, Goossens JF, Descat A, Doytcheva P, Hubert T, Lutz T, Lestavel S, Staels B, Pattou F, Tailleux A. "Influence of Roux-en-Y Gastric Bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans", *Int J Obes* (2016) 40, 1260–1267, \*co-first auteur.

#### **Communications:**

- 4<sup>ème</sup> symposium EGID, Lille, 29-30 Novembre 2016, Distinction du prix "best poster award" "Roux-en-Y gastric bypass increases systemic but not portal bile acid concentrations by decreasing hepatic bile acid uptake in minipigs." Chávez-Talavera O\*, Baud G\*, Spinelli V\*, Daoudi M, Kouach M, Goossens JF, Vallez E, Caiazzo R, Ghunaim M, Hubert T, Lestavel S, Tailleux A, Staels B, Pattou F.  
- 6th Diabetes and Metabolism Research Symposium", Lille, 06-07 Juin 2016 "Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans", Spinelli V.  
- Congrès de la Société Francophone du Diabète, 22-25 mars 2016, Lyon « Influence of Roux-en-Y Gastric Bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans », Anne Tailleux, Valeria Spinelli, Emmanuelle Vallez, Emilie Dorchies, Bart Staels.