

TITRE DU PROJET : Le double agonisme des récepteurs GLP-1 et GIP comme stratégie de traitement des dyslipidémies liées à l'obésité et au diabète de type II

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : VERGÈS

Prénom : Bruno

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : DEMIZIEUX

Prénom : Laurent

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

Centre de Recherche INSERM CTM

UMR1231 INSERM-Université de Bourgogne Franche-Comté

Equipe Physiopathologie des Dyslipidémies (PADYS)

- localisation

UFR SVTE, 6 Bd Gabriel, 21000 Dijon

Bâtiment Médecine B3, 15 boulevard Maréchal De Lattre de Tassigny, 21000 Dijon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

Directeur de thèse : Pr. Bruno Vergès

Co-directeur de thèse : Dr. Laurent Demizieux

- adresse courriel du contact scientifique

Laurent.demizieux@u-bourgogne.fr

INTRODUCTION :

L'obésité résulte de multiples facteurs environnementaux et individuels, et constitue un facteur de risque important pour de nombreuses autres pathologies telles que les maladies cardio-vasculaires et les maladies métaboliques (Piché et al. 2020 ; Vekic et al., 2019). Les perturbations du métabolisme engendrées par l'obésité prédisposent à des troubles tels que le diabète de type 2 (DT2) et/ou des dyslipidémies. Les liens entre le DT2 et les dyslipidémies sont nombreux, et lorsque les deux pathologies sont associées, le risque cardio-vasculaire est accru (Vergès, 2019). Le traitement de l'obésité se fait principalement par une approche symptomatique des pathologies associées, notamment du DT2. A l'heure actuelle, il existe

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

deux catégories de traitements antidiabétiques, les antidiabétiques oraux (ADO) et les antidiabétiques injectables (ADI). Si les ADO sont couramment utilisés, l'utilisation des ADI est à l'heure actuelle plus rare. Cette dernière classe est principalement constituée de molécules appelées incrétino-mimétiques qui sont des molécules analogues à des peptides naturels (incrétines). Il existe deux incrétines : le Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP1) et le Glucose Insulinotrope Peptide (GIP) produites en réponse à une prise alimentaire, qui ont la capacité de stimuler la sécrétion d'insuline tout en inhibant celle du glucagon (Pillon et al., 2014). Ce type de molécules est très intéressant dans le cadre d'un DT2 associé à l'obésité car en plus d'améliorer le contrôle glycémique, il améliore également le profil lipidique.

Le projet a pour but d'étudier l'impact métabolique d'un nouvel antidiabétique injectable, le Tirzépatide (TZP), capable de cibler simultanément les récepteurs du GLP-1 et du GIP et d'en élucider les mécanismes d'action.

DONNEES DE LA LITTERATURE.

Le GLP-1 et son récepteur sont des cibles thérapeutiques utilisés dans le DT2. Un traitement avec des agonistes de GLP-1r permet une réduction de l'hyperglycémie ainsi qu'une perte de poids, tout en limitant les risques hypoglycémiques (Samson et al., 2013). D'autre part, il a également été montré que certains agonistes de GLP-1r ont des effets bénéfiques sur la lipidémie des patients (Vergès et al., 2018).

Parallèlement, Si le GIP a suscité beaucoup moins d'intérêt, il a été suggéré qu'il pourrait avoir plusieurs effets bénéfiques. La surexpression du GIPr ? améliore la sensibilité à l'insuline (Finan et al., 2016), améliore la tolérance au glucose, et réduit l'obésité dans un modèle murin (Kim et al., 2012). De façon intéressante, le GIPr est exprimé dans le tissu adipeux, dans lequel il diminuerait la lipolyse accrue chez l'obèse diabétique limitant ainsi la lipotoxicité (Lin et al., 2005).

Ainsi, l'utilisation d'un double agoniste tel que le TZP permettrait de cumuler les effets spécifiques au GLP1 à ceux du GIP, voire d'observer des effets synergiques. Si l'on sait que ce type d'effet existe sur le métabolisme glucidique, les données concernant l'impact de cette molécule sur le métabolisme lipidique sont rares. C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans cette thèse.

STRATEGIE D'ETUDE

Cette étude tentera de répondre à deux questions :

- La première sera de déterminer si le TZP est capable d'améliorer le profil glucido-lipidique chez la souris obèse/diabétique. Pour cela, des approches *in vivo* seront envisagées.
- La seconde visera à préciser si le TZP a des effets directs sur les organes de production (foie et intestin) ou de captage (TA) via des approches *in vitro* sur des explants tissulaires.

Approche in vivo : Modèle animal et traitements

Des souris C57BL6/J seront soumises à un régime de type High Fat Diet (HFD) pendant 16 semaines. Après quoi, les animaux seront ensuite repartis aléatoirement en 4 groupes : véhicule, Dulaglutide (agoniste seul du récepteur GLP1), LAGIPRA (agoniste seul du récepteur GIP), et Tirzépatide (agoniste mixte des récepteurs GLP-1r et GIPr).

Evaluation de l'effet du traitement in vivo

L'étude des effets chroniques des molécules sera réalisée après un mois de traitement, cette période étant suffisante pour observer des effets. Après 28 jours de traitements, les animaux seront mis à mort et les tissus seront collectés pour analyses. Le plasma sera prélevé pour mesurer des paramètres biochimiques et des peptides d'intérêt dans le diabète tels que les incrétines, l'insuline ou la leptine. Le foie, l'intestin et le TA périépididymaire seront également prélevés afin d'évaluer de gènes et de protéines clés du métabolisme lipidique

(lipogénèse, lipolyse, métabolisme des lipoprotéines), de l'homéostasie glucidique (signalisation insulinique), mais également mesurer certains marqueurs de l'inflammation.

Approche in vitro sur explants tissulaires

Les expérimentations in-vitro se dérouleront à partir d'explants de foie, de TA et de jéjunum prélevés sur ces souris contrôles ou HF puis mis en culture. Nous utiliserons trois traitements in-vitro : un groupe contrôle (véhicule), un groupe recevant l'agoniste mixte des récepteurs GIP et GLP-1 : le Tirzepatide, et un groupe recevant la Tirzepatide couplé à un antagoniste du récepteur GLP-1.

L'efficacité de la drogue et sa réponse seront étudiées en mesurant l'accumulation d'AMPc comme décrit précédemment par Zhao et al. (Zhao et al., 2022). Les concentrations optimales de Tirzepatide et d'Exendin-(9-39), seront sélectionnées à partir des données de ces expériences.

Nous mesurerons ensuite les expressions géniques et protéiques des voies d'intérêt étudiées dans la partie *in vivo*.

RESULTATS ATTENDUS

La littérature montre que les agonistes GLP1 améliorent le métabolisme glucidique et le métabolisme des lipoprotéines notamment en accélérant la clairance des lipides circulants par le TA chez la souris diabétique obèse.

Parallèlement, l'agoniste GIP LAGIPRA montre lui aussi des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique en plus de ces capacités à restaurer une insulino-sensibilité. Les mécanismes mettent aussi en jeu le TA, qui est un tissu clef dans la régulation du métabolisme lipidique.

Ainsi, le Tirzepatide, par ses effets combinés sur les récepteurs GLP1 et GIP pourraient montrer des effets plus importants que les agonistes simples. La lipémie devrait être améliorée grâce à une réduction de la quantité de lipoprotéines riches en TG qui pourraient passer par un ralentissement de la production (effet GLP1) et une augmentation du captage par le TA (effet GLP1 et GIP). Parallèlement, la réduction de la production d'AG libres (effet GIP) ce qui réduirait l'effet lipotoxique connu de ces derniers et pourrait améliorer indirectement d'autres paramètres perturbés dans cette pathologie (inflammation par exemple).

Les résultats de ces études menées chez la souris, devront ensuite être transposés à l'Homme. Pour cela des protocoles de recherche clinique seront mis en place en collaboration avec le CHU de Dijon.

BIBLIOGRAPHIE : Piché et al. **2020 Circ Res.** 126, 1477-500; Vekic et al., **2019 Metab.** 92, 71-81 ; Vergès, **2019 Médecine des maladies métaboliques** 13, 140-6 ; Pillon et al., **2014, Actualités pharmaceutiques** 53, 23-8 ; Samson et al., **2013 Diab. & Obes.** 20, 87-97 ; Vergès et al., 2018 **ATVB** 38, 2198-206 ; Finan et al., **2016 Trends Mol Med.** 22, 359-76 ; Kim et al., **2012 PLoS ONE** 7, e40156 ; Lin et al., **2005 Am. j. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** 288 G1179-89, Zhao et al., **2022 Nat. Commun** 13-1057.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)
Crédits récurrents équipe INSERM, Contrat de collaboration Lilly

- connaissances et compétences requises

Le(la) candidat(e) devra avoir étudié(e) la physiologie animale et avoir une bonne connaissance du métabolisme énergétique. Cette personne devra être capable de pratiquer des techniques de physiologie (prélèvement de tissus, perfusion d'organes, cellules isolées...), avoir été formée à la pratique de techniques de biochimie et de biologie

moléculaire courantes (activité enzymatiques, PCR, western blotting). Une connaissance des maladies métaboliques et de la biochimie des lipides en général serait un plus.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

RESUMÉ :

Introduction : Il est bien établi que l'obésité, le diabète de type 2 (DT2) et la dyslipidémie sont étroitement liés et leur prévalence augmente chaque année. Ces 3 pathologies sont caractérisées par des désordres métaboliques qui peuvent conduire à l'accident vasculaire. L'inefficacité des traitements de l'obésité a conduit à développer d'autres stratégies, comme des traitements contre les conséquences de l'obésité (DT2 et dyslipidémie). Bien que les traitements contre les dyslipidémies soient prescrits lors d'un risque cardiovasculaire élevé, il existe un grand nombre de traitements contre le DT2, comme les incrétinomimétiques. Il existe deux incrétones : le Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP1) et le Glucose Insulinotrope Peptide (GIP) qui chacune sensibilise à l'insuline en agissant sur leur récepteur. Actuellement, seuls des agonistes du récepteur GLP1 sont pleinement développés. Un nouveau traitement, le Tirzepatide (TZP) est la première molécule à cibler à la fois les récepteurs GLP1 et GIP, ce qui pourrait augmenter le potentiel thérapeutique. En effet, s'ils ont des effets communs, ils ont aussi des effets complémentaires. Cependant, peu d'informations existent sur les effets de la molécule sur la dyslipoprotéïnémie.

Méthode : Des souris C57Bl6/J, nourries avec un régime riche en graisses seront traitées soit avec le véhicule, un agoniste GLP-1 (Dulaglutide), un agoniste GIP (LAGIPRA) ou un agoniste mixte (TZP). L'efficacité des traitements sur les désordres métaboliques ainsi que les mécanismes mis en jeu seront évalués par des approches *in vivo* et *in vitro*.

Résultats attendus : Les souris traitées par l'agoniste GLP-1 devraient voir amélioré leur métabolisme glucidique, mais aussi leur métabolisme lipoprotéique, comme montré dans la littérature. De plus, l'agoniste GIP LAGIPRA a aussi montré des effets sur le métabolisme lipidique en plus de sa capacité à restaurer la sensibilité à l'insuline. C'est pourquoi, nous espérons un effet additif, voire synergique, des effets de ces deux composés. Les résultats des études mécanistiques devraient mettre en évidence une amélioration du métabolisme du tissu adipeux liée à l'activation des récepteurs au GIP.

ABSTRACT :

Background: It is well-known that obesity, type 2 diabetes (T2D) and dyslipidemia are interrelated, and their prevalence is expected to increase in the coming years. These 3 pathologies are characterized by some metabolic disorders, and it leads to a high cardiovascular risk. The ineffectiveness of obesity treatments led to develop other strategies such as treatments against consequences of obesity (T2D & dyslipidemia). Although treatment against dyslipidemia is prescribed only when there is a high cardio-vascular risk, there is a lot of treatment against T2D such as incretinomimetic. Currently, only agonists at the GLP1 receptors have been fully developed. A new treatment, Tirzepatide (TZP) is the first to target both GLP1 and GIP receptors and could increase the therapeutic potential of this track. If they have common effects, GLP1 and GIP also have different and complementary effects. However, there is a lack of information about a potential effect on dyslipidemia and dyslipoproteinemia of this molecule.

Methods: C57BL6/J mice, fed with a high fat diet will be treated with either the vehicle, a GLP-1r antagonist (Dulaglutide), a GIPr antagonist (LAGIPRA), or a double-agonist (TZP) for 28 days. After the treatment, we will assess the severity of metabolic disorders by using a combination of *in vivo* and *in vitro* approaches.

Expected outcomes: Mice exposed to the GLP1 agonist treatment should get an improvement of their carbohydrate metabolism but also a better lipoprotein metabolism as

demonstrated in literature. Furthermore, the GIP agonist LAGIPRA has also shown beneficial effects on lipid metabolism in addition to its ability to restore insulin sensitivity on previous study. Therefore, we hope to observe an additive or even synergistic effect of the two compounds.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Biologie

Santé

Mots clés : Diabète, métabolisme, lipides incrétinomimétiques, obésité