

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Exploration du rôle de l'IL-34 et des macrophages dans la physiopathologie pancréatique et l'initiation du diabète de type 2.		3 mots-clés : Macrophages-IL-34-métaflammation
Unité/équipe encadrante : CRCI²NA (INSERM U1307, CNRS UMR6075, Univ Angers)		
Directeur de thèse : Céline BEAUVILLAIN		N° de tél : 02 41 35 47 88 Mail : celine.beauvillain@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les interactions complexes entre le système immunitaire et le métabolisme permettent de maintenir une balance délicate impliquée dans la protection contre les maladies chroniques graves telles que l'obésité et le diabète de type 2 (DT2). L'obésité est la cause la plus courante de résistance à l'insuline, et lorsque l'hyperinsulinémie ne peut plus compenser cette résistance à l'insuline, une dysfonction des cellules β apparaît, conduisant au DT2. Dans ce contexte, les organes sensibles à l'insuline sont soumis à une inflammation chronique de bas grade, affectant les îlots de Langerhans et les cellules β productrices d'insuline. Une caractéristique de l'inflammation chronique liée au DT2 est l'accumulation de macrophages dans les tissus adipeux et le pancréas, qui exhibent un phénotype inflammatoire. De plus, l'expansion des cellules immunitaires résidentes dans les îlots affecte la prolifération et la fonction des cellules β en cas d'obésité. Le T2D est actuellement défini comme une maladie inflammatoire chronique de bas grade, dont les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés. L'interleukine 34 (IL-34) a été identifiée comme un second ligand du récepteur M-CSF (c-fms, CD115). Principalement produite par les kératinocytes et les neurones, l'IL-34 régule la survie des cellules myéloïdes et contrôle l'homéostasie des cellules de Langerhans et de la microglie. Les propriétés immunorégulatrices de l'IL-34 ont été rapportées dans différentes conditions physiopathologiques, y compris l'obésité et le diabète gestationnel, où son expression est augmentée.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Collectivement, ces données suggèrent que l'IL-34 peut être impliquée dans le processus inflammatoire associé à un métabolisme dysrégulé, tel qu'observé dans le DT2. Des études antérieures de l'équipe ont montré que l'IL-34 induit la génération de macrophages régulateurs présentant un phénotype profibrotique. De manière inattendue, l'IL-34 est exprimée de manière constitutive par les cellules β pancréatiques humaines et murines. La déficience en IL-34 dans les cellules β impacte l'homéostasie du glucose pendant le vieillissement et dans le contexte d'une inflammation induite par un régime riche en graisses, identifiant ainsi un rôle modulateur inattendu de l'IL-34 dans le microenvironnement des îlots de Langerhans. Nos résultats préliminaires montrent que l'IL-34 est un nouvel acteur dans l'homéostasie immunitaire locale, dont la dysrégulation peut participer à la métaflammation impliquée dans l'initiation du DT2. Notre projet repose sur l'hypothèse que la perte d'expression de l'IL-34 dans les cellules β peut altérer la production et/ou la sécrétion d'insuline, contribuant aux altérations métaboliques observées lors de l'obésité. De plus, l'absence d'IL-34 peut également avoir un impact profond sur le dialogue entre les cellules β et les macrophages, conduisant finalement à des cellules β défectueuses.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Les objectifs du projet sont de décrypter le rôle de l'IL-34 dans la physiopathologie du DT2 au niveau pancréatique. Pour atteindre ces objectifs, le projet est divisé en 3 axes de travail complémentaires (WP) : WP1 : Déchiffrer in vivo le rôle de l'IL-34 dans la biologie du pancréas et dans le développement du DT2. WP2 : Comprendre la contribution de l'IL-34 dans le dialogue entre les Mϕ des îlots et les cellules β et son rôle dans le maintien de l'homéostasie et de la fonction pancréatique. WP3 : Caractériser le rôle de l'IL-34 dans l'inflammation précoce impliquée dans le développement des différents types de DT2. Ce projet permettra d'explorer le lien entre l'IL-34, la fonction des cellules β et l'homéostasie du glucose en combinant des approches complémentaires et innovantes (des modèles cellulaires aux modèles murins, d'approches à l'échelle du génome, de cytométrie en flux).</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Le candidat devra avoir des connaissances scientifiques en immunologie, en biologie cellulaire et en physiologie. Les compétences techniques de base en biochimie, biologie moléculaire et immunologie (ELISA, PCR...) sont demandées et un plus serait de posséder le niveau concepteur ou expérimentateur en expérimentation animale.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> IL-34 is expressed in the pancreas and regulates local inflammation. C Delépine, E Courty, L Preisser, R Soleti, L Basset, L Rolland, M Monnier, G Pasquetti, S Blanchard, P Pignon, N Merillon, J Kerr-Conte, C Miot, D Couez, A Schmidt-Tanguy, P Jeannin, J-S Annicotte, Y Delneste, C Beauvillain. Translational Research-under review Adam C Paolini L, Gueguen N, Mabileau G, Preisser L, Blanchard S, Pignon P, Manero F, Le Mao M, Morel A, Reynier P, Beauvillain C, Delneste Y, 4-Procaccio V, Jeannin P. Acetoacetate protects macrophages from lactic acidosis-induced mitochondrial dysfunction by metabolic reprogramming. Nat Commun. 2021 Dec 8;12(1):7115. doi: 10.1038/s41467-021-27426-x. Paolini L, Adam C, Beauvillain C, Preisser L, Blanchard S, Pignon P, Seegers V, Chevalier LM, Campone M, Wernert R, Verrielle V, Raro P, Ifrah N, Lavoue V, Descamps P, Morel A, Catros V , Tcherkez G, Lenaers G, Bocca C, Kouassi Nzoughe J, Procaccio V, Delneste Y, and Jeannin P. Lactic acidosis acts together with GM-CSF and M-CSF to induce human macrophages with an inflammatory pro-tumor phenotype. Cancer Immunol Res. 2020 Mar;8(3):383-395.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Dr Jean-Sébastien Annicotte (Inserm U1167-RID-AGE, Université de Lille, Lille) ; Pr Julie Kerr-Conte (UMR Inserm 1190, CHU de Lille, Lille)</p>		

