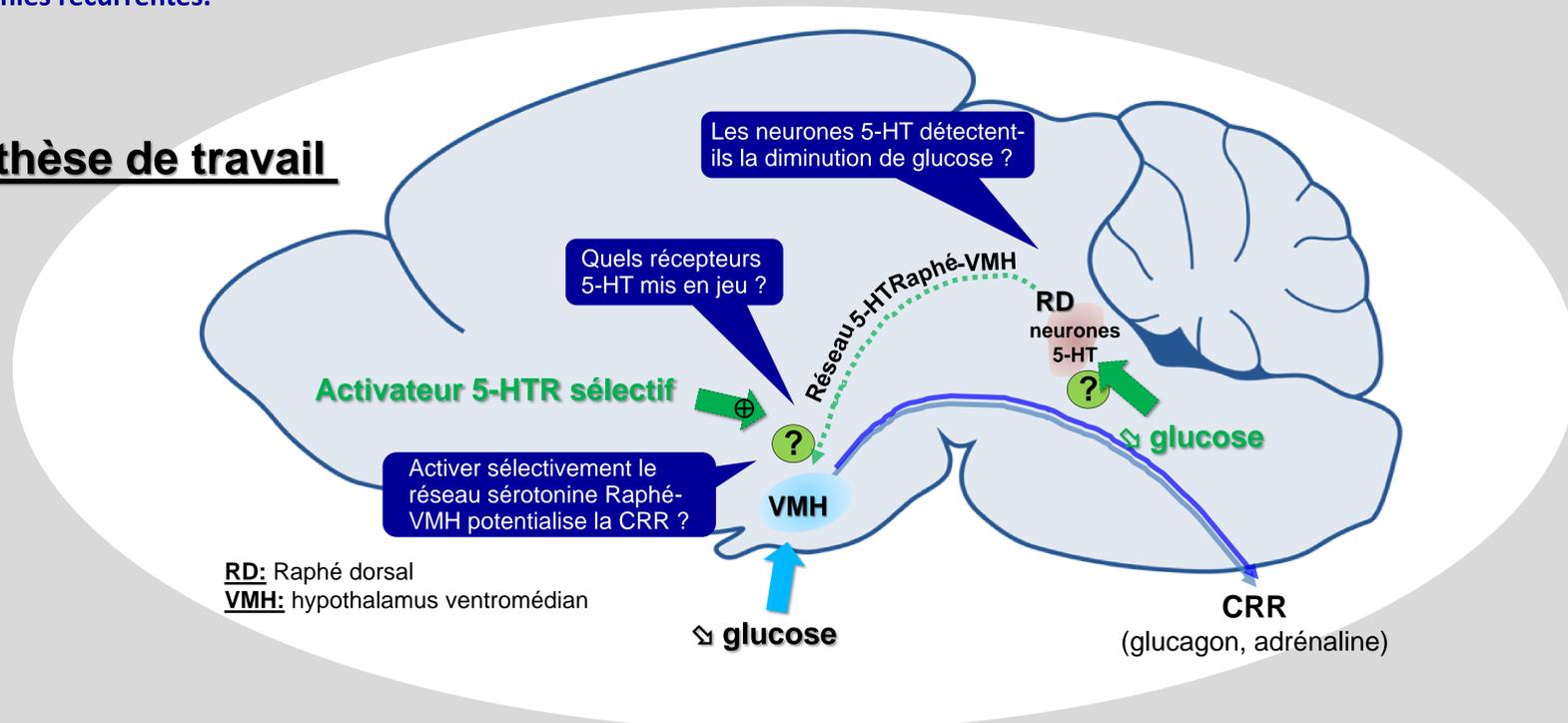


Grâce à la présence de neurones particuliers dits sensibles au glucose, le cerveau est le principal organe ayant la capacité de détecter l'hypoglycémie et déclencher les réponses neuro-endocrines adaptées (réponse dite contre-régulatrice). L'objectif général de ce projet est de mettre en évidence des réseaux neuronaux impliqués dans la détection cérébrale des hypoglycémies et de déterminer si l'activation de ceux-ci améliore la réponse contre-régulatrice de patients DT1 assujettis à des épisodes récurrents d'hypoglycémies.

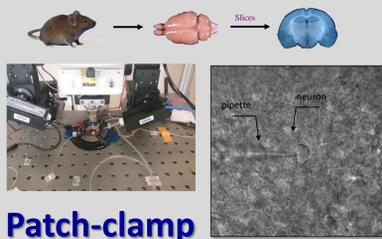
A la lumière de données préliminaires obtenues au laboratoire et d'autres de la littérature, nous émettons l'hypothèse que les neurones sérotoninergiques (5-HT) du Raphé dorsal sont sensibles au glucose et que la modulation pharmacologique du système sérotoninergique améliore la contre-régulation à la suite d'hypoglycémies récurrentes. Les objectifs de ce projet de recherche seront de :

- 1- déterminer que les neurones 5-HT du Raphé dorsal sont sensibles au glucose et impliqués dans le contrôle de la contre-régulation,
- 2- identifier les récepteurs sérotoninergiques impliqués dans la régulation de la contre-régulation afin d'améliorer celle-ci après hypoglycémies récurrentes.

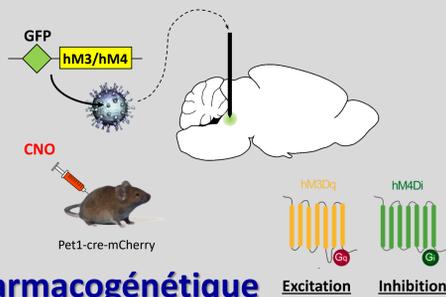
Hypothèse de travail



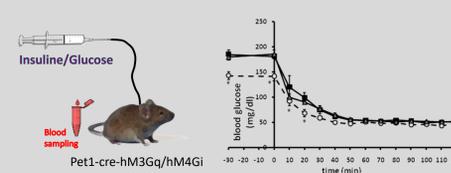
Stratégies expérimentales



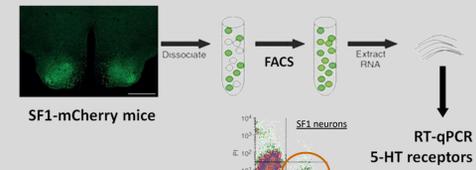
Etude de la sensibilité au glucose des neurones 5-HT du Raphé dorsal (diminution de la concentration de 2.5 à 0.5 mM)



Impact de l'activation ou inhibition des neurones 5-HT sur la CRR



Etude de la CRR

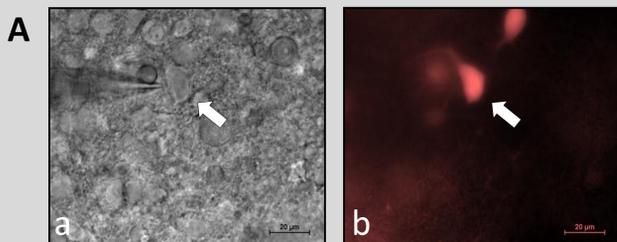


Mis en évidence des récepteurs 5-HT exprimés dans l'hypothalamus (neurones SF1) et impliqués dans la modulation de la CRR

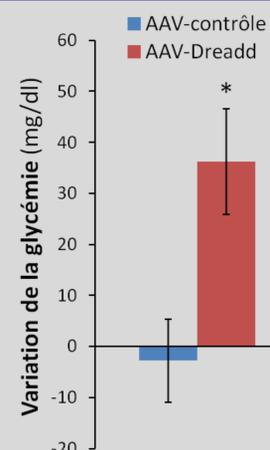
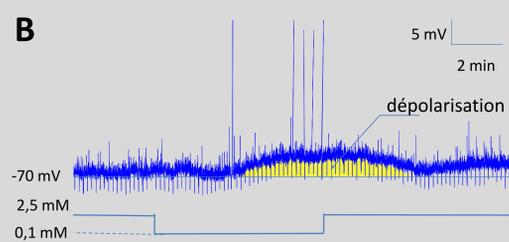
Modèle animal
Pet1-cre-mCherry

Les souris **Pet1-cre-mCherry** permettent de visualiser les neurones 5-HT du Raphé dorsal au travers l'expression de la protéine rouge fluorescente mCherry sous contrôle du promoteur Pet1, facteur de transcription spécifiquement exprimé dans les neurones 5-HT.

Données préliminaires



La diminution de la concentration en glucose active les neurones 5-HT du Raphé dorsal. **A**- Images représentatives d'un neurone 5-HT (R) en lumière infrarouge (a) et en fluorescence (b) dans le Raphé dorsal d'une souris Pet1-cre-mCherry. **B**- Enregistrement représentatif de patch-clamp d'un neurone 5-HT en réponse à la diminution de la concentration en glucose de 2.5 à 0.1 mM montrant la dépolarisation et l'activation de ce dernier.



L'activation des neurones 5-HT du Raphé dorsal augmente la glycémie. Variation de la glycémie 15 minutes après l'injection intrapéritonéale de CNO (clozapine-N-oxide, 1 mg/kg) de souris Pet1-cre-mCherry injectées avec un AAV-mCherry (Contrôles, neurones 5-HT non activés par le CNO, bleu, n=4) ou un AAV-Dreadd (rouge, neurones 5-HT activés par le CNO, n=5) dans le Raphé dorsal. * : p < 0.05 (unpaired t-test).

Grâce à l'utilisation de techniques innovantes telles que l'électrophysiologie (patch-clamp), la pharmacogénétique, les clamps hypoglycémiques et l'analyse transcriptomique, ce projet de recherche pré-clinique de 2 ans réalisé sur des modèles rongeurs permettra de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique potentiellement transférable à l'Homme afin d'améliorer la contre-régulation de patients DT1 assujettis à des épisodes récurrents d'hypoglycémie. L'avantage de focaliser notre travail sur le réseau sérotoninergique est qu'il est relativement bien caractérisé pharmacologiquement et qu'il offre de multiples possibilités de modulation par des agents déjà utilisés chez l'Homme.