



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Clara SANCHEZ PARRA

Titulaire d'un Master en génétique et évolution
de l'Université de Grenade, Espagne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Role of long non-coding RNAs in postnatal beta-cell maturation

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Romano REGAZZI

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 6 juillet 2018 à 16h30

Grand Auditoire, Département des neurosciences fondamentales,
Rue de Bugnon 9, CH-1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

Le glucose est la principale source d'énergie des cellules du corps humain. La concentration sanguine de glucose, appelée glycémie, est étroitement régulée par l'insuline, une hormone produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans situés dans le pancréas. Suite à une augmentation de la glycémie, l'insuline est sécrétée dans le sang par les cellules bêta pour favoriser l'absorption du glucose par les organes périphériques, comme le muscle ou le tissu adipeux.

Le nombre de cellules bêta et leur capacité à sécréter de l'insuline en réponse au glucose ne s'acquièrent qu'après la naissance, suite à un très important processus de maturation. Ce processus de maturation permet l'obtention d'une masse fonctionnelle adéquate de cellules bêta qui demeurera plus ou moins constante au cours de la vie adulte. En réponse à certains changements physiologiques, comme l'obésité et la grossesse, les cellules augmentent leur nombre et leur sécrétion de l'insuline afin de compenser pour une augmentation de la résistance des tissus cibles à l'action de cette hormone. Toutefois, si ces mécanismes compensatoires échouent, une hyperglycémie chronique apparaît et favorise le développement du diabète sucré.

Les gènes, provenant de notre ADN, sont tout d'abord transcrits en molécules intermédiaires d'ARN puis traduits en protéines. Toutefois, seulement 2% de l'ADN humain conduit à la production de protéines bien que plus de 93% du génome soit transcrit en molécules d'ARN. Les ARNs ne produisant pas de protéines sont appelés « ARN non-codants » et sont maintenant connus pour être d'importants régulateurs de nombreux processus biologiques influençant le développement, la différenciation et le métabolisme.

Une classe de petits ARN non-codants, les microARNs (miARNs), ont été étudiés auparavant pour leur rôle dans la maturation postnatale des cellules bêta. Les fonctions des longs ARN non-codants (LncRNAs) produits dans les cellules bêta pancréatiques demeurent cependant peu connues.

Nous avons tout d'abord mesuré les changements des niveaux des LncRNAs durant la maturation des îlots de rongeurs, ce qui nous a permis de détecter la diminution du LncRNA H19. Nous avons découvert que H19 participe à l'expansion postnatale de la masse des cellules bêta en induisant leur prolifération. Des conditions intra-utérines défavorables, comme un régime maternel pauvre en protéines (PP), entraînent chez la progéniture une maturation inadéquate des cellules bêta et les prédispose au développement du diabète à l'âge adulte. Nous avons trouvé que H19 est réduit dans les îlots de nourrissons PP. À l'inverse, les niveaux de H19 sont augmentés dans les îlots de souris obèses non diabétiques, ce qui suggère que H19 pourrait aussi être impliqué dans l'expansion de la masse des cellules bêta à l'âge adulte afin d'éviter l'apparition du diabète.

En parallèle, nous avons voulu déterminer si une dérégulation des niveaux des miARNs pouvait être liée à la maturation inadéquate des cellules bêta chez les nourrissons PP. Nous avons identifié de nombreux miARNs dont l'expression est changée dans les îlots de nourrissons PP comparés à ceux de la progéniture contrôle. L'un de ces miARNs, miR-133b-3p, est réprimé dans les îlots PP et nous avons observé que sa réduction altère les fonctions des cellules bêta.

Dans l'ensemble, ces études contribuent à démontrer le rôle crucial des ARNs non-codants dans la régulation adéquate de la maturation et du fonctionnement des cellules bêta.