



Sciences de la Vie et de la Santé
Master BMC, Universités Paris Descartes – Paris Diderot

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage M2, Année 2019-2020

Unité INSERM ou CNRS ou Université : Inserm U1016	Responsable du Stage : Marc FORETZ
Intitulé Equipe : AMPK et kinases apparentées à l'AMPK dans la physiopathologie du diabète et de l'obésité	Contacts
ED d'appartenance : ED 562-BioSPC	Adresse : Institut Cochin - 24 rue du Faubourg Saint Jacques - 75014 Paris
Responsable de l'Equipe : B Viollet	Email : marc.foretz@inserm.fr
	Tél : 01 44 41 24 38

Titre du projet : Rôle des différentes isoformes de SIK dans le contrôle de la néoglucogenèse hépatique

Résumé du Projet de Stage (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

Le **diabète de type 2** progresse de manière épidémique à travers le monde. La compréhension des mécanismes cellulaires qui contrôlent la néoglucogenèse dans le foie est un enjeu important pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de freiner la production hépatique de glucose anormalement augmentée chez les diabétiques dans le but de normaliser leur glycémie, notamment chez les patients réfractaires aux traitements antidiabétiques traditionnels. La famille des **Salt-Inducible Kinases** (SIK1, SIK2 et SIK3) a récemment émergé comme un nouveau régulateur de la **néoglucogenèse hépatique**. Nous avons mis en évidence que les SIK exercent un rôle de "molecular gate-keepers" dans la production hépatique de glucose en réprimant le programme néoglucogénique. Notamment, nous avons montré que l'inhibition des SIK par l'utilisation d'un inhibiteur pharmacologique dirigé spécifiquement contre ces protéine-kinases augmente la production hépatique de glucose. Nos études indiquent également l'existence probable d'une redondance fonctionnelle entre les différentes isoformes de SIK (SIK1, SIK2 et SIK3) dans le foie. L'objectif de cette étude sera d'identifier la ou les isoforme(s) de SIK importante(s) pour le contrôle de néoglucogenèse hépatique. Afin de déterminer si une seule isoforme ou une combinaison d'isoformes de SIK régulent la gluconéogenèse hépatique, nous avons généré des **souris transgéniques** dépourvues de chacune des isoformes de SIK individuellement ou en combinaison spécifiquement dans le foie. Chez ces animaux, nous analyserons, *in vivo*, l'impact de l'ablation des différentes isoformes de SIK sur la **glycémie**, la **tolérance au glucose** et l'**expression des gènes** de la néoglucogenèse hépatique. A partir d'**hépatocytes primaires** issus des ces souris transgéniques, nous étudierons, *in vitro*, les mécanismes moléculaires mis en jeu par les différentes isoformes de SIK pour réprimer le programme néoglucogénique. Cette étude permettra de déterminer sans ambiguïté la part de chacune des isoformes de SIK dans le contrôle de la néoglucogenèse hépatique, et potentiellement dans d'autres fonctions biologiques.

Publications de l'équipe, relatives au stage proposé

- Patel* K, Foretz* M, Marion A, Campbell DG, Gourlay R, Boudaba N, Tournier E, Titchenell P, Peggie M, Deak M, Wan M, Kaestner KH, Göransson O, Viollet B, Gray NS, Birnbaum MJ, Sutherland C, Sakamoto K. The LKB1-salt-inducible kinase pathway functions as a key gluconeogenic suppressor in the liver. *Nat Commun*. 2014 Aug 4;5:4535. *These two authors contributed equally to this work.
- Wein MN, Foretz M, Fisher DE, Xavier RJ, Kronenberg HM. Salt-Inducible Kinases: Physiology, Regulation by cAMP, and Therapeutic Potential. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Oct;29(10):723-735.
- Wein MN, Liang Y, Göransson O, Sundberg TB, Wang J, Williams EA, O'Meara MJ, Govea N, Beqo B, Nishimori S, Nagano K, Brooks DJ, Martins JS, Corbin B, Anselmo A, Sadreyev R, Wu JY, Sakamoto K, Foretz M, Xavier RJ, Baron R, Boussein ML, Gardella TJ, Divieti-Pajevic P, Gray NS, Kronenberg HM. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat Commun*. 2016 Oct 19;7:13176.
- Boudaba N, Marion A, Huet C, Pierre R, Viollet B, Foretz M. AMPK Re-Activation Suppresses Hepatic Steatosis but its Downregulation Does Not Promote Fatty Liver Development. *EBioMedicine*. 2018 Feb;28:194-209.