

Pathological Obesity and Metabolic AGEing (OMAGE)

Résumé du projet pour publication officielle

L'effort de prévention du diabète de type 2 (DT2) et/ou de l'obésité, et plus globalement du syndrome métabolique, est actuellement porté sur la population générale (personnes âgées de 40 ou 50 ans, en surpoids et présentant des anomalies glycémiques minimales). Cependant, cette intervention s'avère, le plus souvent trop tardive, coûteuse, et ne semble que retarder l'apparition de la maladie. Une véritable prévention du syndrome métabolique et de ses complications serait d'agir beaucoup plus tôt, dès l'enfance, l'adolescence ou le début de l'âge adulte. Les complications ainsi mentionnées sont principalement vasculaires: hypertension artérielle, athéro-thrombose, anévrisme. A l'échelle tissulaire, le vieillissement précoce et la dégradation des fibres élastiques semblent être des points communs de ces pathologies. Les fibres élastiques sont responsables de la compliance et la résilience du tissu vasculaire. Ces fibres sont constituées à 90% d'élastine et 10% de microfibrilles. Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont démontré qu'une altération de l'intégrité des fibres élastiques (vieillesse accélérée ou altération de l'élastogénèse) contribue au développement du syndrome métabolique chez la souris. Il existerait ainsi un cercle vicieux entre dégradation des fibres élastiques et syndrome métabolique, où le syndrome métabolique augmente la dégradation des fibres induisant une accumulation de graisses par exemple. L'élastine est une protéine très particulière. En effet, elle est synthétisée jusqu'à la puberté et sa néosynthèse chez l'adulte et les personnes âgées est quasi nulle, expliquant sa demi-vie de 70 ans (la plus grande du monde animal). Ainsi, on peut considérer qu'un individu donné dispose « d'un capital élastine » pour toute sa vie. De façon intéressante, l'expression des différentes microfibrilles suit l'expression de l'élastine, c'est-à-dire une forte expression jusqu'à l'adolescence et une expression quasi nulle ensuite. D'autre part, les promoteurs des gènes codant de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire sont régulés par méthylation. Ces données suggèrent donc qu'une modulation du statut de méthylation, via un régime riche en graisses ou pauvre en vitamines B (principaux donneurs de groupements méthyles), pourrait être à l'origine d'une altération des fibres élastiques engendrant ainsi, avec l'âge, l'apparition de pathologies (i.e. hypertension artérielle, athérosclérose) Enfin, de nombreux travaux cliniques montrent que les causes du syndrome métabolique sont environnementales (alimentation, sédentarité), génétique, mais aussi dépendent de l'influence comportementale familiale. Ainsi, le simple régime parental peut prédisposer la descendance à développer ou non, à moyen ou long terme, un syndrome métabolique avec des altérations vasculaires associées. Ces données suggèrent qu'un régime pro-diabétique maternel (riche en graisses ou carencé en vitamines B) pourraient moduler le statut de méthylation vasculaire de la progéniture et ainsi altérer l'expression génique comme ceux codant l'élastine ou les protéinases des microfibrilles. Au cours de ce projet, nous souhaitons répondre aux différents points ci-dessous en étudiant la progéniture d'animaux nourris avec des régimes normaux ou pro-diabétiques. Nous proposons alors d'étudier dans ces conditions: (i) les niveaux de méthylation et l'expression des gènes impliqués dans la formation et la dégradation des fibres élastique, (ii) le niveau de modification des fibres élastiques par glycation ou carbamylation), (iii) la prévalence de l'élastolyse et sa corrélation avec l'apparition précoce de l'insulino-résistance. En conclusion, ce projet tentera de démontrer, pour la première fois, le rôle d'un régime pro-insulino-résistant maternel sur l'intégrité des fibres élastiques, facteurs contributifs des pathologies cardio-vasculaires d'une part, et du DT2 de la descendance d'autre part.

Calendrier du projet

Du 01/01/2019 au 01/01/2022

Le Projet doit répondre à la problématique du programme OMAGE porté par l'Université de Lorraine et impliquant des nombreux partenaires des universités composant la région Grand Est. De ce fait, le phasage du projet présenté ici, est dépendant des délais imposés par les Work Packages décrits dans le programme OMAGE. Ainsi le coordinateur d'OMAGE organisera des contacts réguliers par courrier électronique et des réunions entre partenaires afin de faciliter la progression régulière et efficace du projet OMAGE. De plus, nous organiserons des réunions annuelles dans chacun des 3 sites. Un rapport final sera établi à la fin du contrat et transmis à la région Grand Est, aux universités et à l'EPST.

Les partenaires du projet ci-présent, se réuniront tous les mois afin de faire un bilan des avancées des travaux pour chacune des tâches.

	6	12	18	24	30	36
Management / Coordination						
Equipement						
Tâche 1 (Mesure de la méthylation des promoteurs des gènes impliqués dans la synthèse des fibres élastiques)						
Tâche 2 (Evaluation du niveau de vieillissement moléculaire des fibres élastiques induit par les modifications post-traductionnelles non enzymatiques)						
Tâche 3 (Evaluation de l'élastolyse)						
Tâche 4 (Recherche des biomarqueurs du syndrome métabolique chez la progéniture vieillissante)						
Réunions						
Rapport final						

Description détaillée du projet

Contexte, présentation générale du projet

La prévalence de l'obésité pathologique, du diabète de type 2 et des stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD), qui participe au syndrome métabolique, a doublé au cours des 20 dernières années. La NAFLD est présente dans 25 à 30% de la population générale et chez 75% des patients obèses ou atteints de DT2 et conduit à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire. La région Grand Est est fortement impactée par le syndrome métabolique. Ainsi l'Alsace est l'une des deux premières « anciennes régions » de France touchée par le surpoids et l'obésité des enfants. La Lorraine est l'une des « anciennes régions » qui ont connu les changements les plus importants en matière d'obésité et de surpoids entre 1997 et 2009, avec 17,6% en 2009, à comparer avec la moyenne nationale de 14,5%. La situation est également préoccupante en Champagne-Ardenne, puisque c'est la seconde « ancienne région » touchée par l'obésité, soit près de 21% de la population. A ces constatations actuelles, l'OMS estime que d'ici 2030, le nombre de personnes souffrant d'un syndrome métabolique triplera ; et il convient de noter la quasi-absence de biomarqueurs et le succès relativement limité des thérapies disponibles pour traiter l'obésité pathologique et les maladies associées.

Fortes de ces constatations, plusieurs structures hospitalières et de recherche appartenant à la région Grand Est (Alsace, Lorraine, Champagne Ardenne), unissent leurs efforts à la compréhension, la prévention et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de tenter de réduire la prévalence du syndrome métaboliques et des complications associées. Ainsi, le programme, nommé OMAGE, au travers du FHU ARRIMAGE et du PHU VIVA, repose sur les centres spécialisés de l'obésité (CSO) des 3 CHRU, sur les pôles chirurgicaux, médicaux et biologiques en lien avec ces pathologies, ainsi que sur des unités INSERM et CNRS (incluant l'unité MEDyC, UMR 7369) et des entreprises régionales qui travaillent directement sur ces problématiques. Il associe des leaders internationaux dans le domaine du métabolisme et de l'obésité et bénéficie des ressources de chacun des sites en matière de cohortes (ALDEPI, cohorte FHU, cohortes EDEN, OASI), recherche clinique, bibliothèque, analyses omiques et bio-informatiques, recrutement et suivi des cohortes. Enfin, ce programme bénéficie d'un réseau international de premier plan qui permettra de valider et répliquer les principaux résultats obtenus dans les cohortes de la Grande Région au niveau de cohortes européennes (Irlande, Espagne, Sicile) et latino-américaine (Mexique). Le partenariat avec les entreprises est déjà formalisé dans le FHU et le PHU et repose sur le consortium Bioprolor et le LABEX Médalis. Il s'inscrit également dans la démarche d'excellence i-Site de l'Université de Lorraine (GT GEENAGE) et plusieurs ANR dont le programme ANR international NuTTMed. Ce programme a aussi pour ambition d'assurer un continuum entre la recherche produite et la formation des professionnels de santé concernés, avec un axe particulier sur la chirurgie bariatrique, les maisons du diabète et les centres de l'obésité et de diffuser auprès des associations de malades et du grand public les principales données scientifiques produites.

Le programme OMAGE a quatre objectifs spécifiques:

- Identifier les biomarqueurs prédictifs du risque d'obésité pathologique à la naissance, dans la petite enfance et pendant l'adolescence
- Identifier les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité métabolique de la chirurgie bariatrique dans l'obésité morbide
- Identifier les facteurs prédictifs du risque NASH et des manifestations du syndrome métabolique dans l'obésité pathologique et les maladies métaboliques héréditaires
- Identifier des cibles thérapeutiques potentielles pour la NASH et d'autres manifestations du syndrome métabolique chez les patients souffrant d'obésité sévère.

La problématique du projet porté par l'Unité MEDyC, UMR CNRS/URCA 7369, s'intègre parfaitement dans les objectifs du programme OMAGE, à savoir la compréhension du syndrome métabolique, la recherche de biomarqueur et le développement de nouvelles pistes thérapeutiques des individus adultes avec un syndrome métabolique mais surtout dans leur descendance. Ainsi ce projet se base sur les constatations suivantes :

Le syndrome métabolique inclut un ensemble de critères comprenant une hypertrophie du tissu adipeux abdominal, viscéral en premier lieu mais aussi sous-cutané, d'une résistance à l'insuline, de troubles de la tolérance au glucose, d'une dyslipidémie et d'une élévation de la pression artérielle. L'association de ces différents facteurs, chez un même sujet, augmente le risque de diabète de type 2 et/ou de maladies cardiovasculaires. Ainsi environ 650 millions d'adultes sont obèses dans le monde (donnée de l'OMS), chiffre auquel s'ajoutent plus de 381 millions d'enfants, en surpoids ou obèses, représentant un vivier important pour l'expansion du syndrome métabolique dans les prochaines années. Au vu de cette évolution pandémique de l'obésité, le syndrome métabolique est donc une question prioritaire de santé publique. Cependant, l'effort de prévention étant actuellement porté sur la population générale (personnes âgées de 40 ou 50 ans, en surpoids et présentant des anomalies glycémiques minimales), l'intervention médicale s'avère trop tardive à un stade où l'on ne peut que retarder l'apparition du diabète. Cette approche thérapeutique représente un coût non-négligeable pour les organismes de santé. Pour mettre en place une procédure réellement apte à empêcher le syndrome métabolique d'apparaître, et donc une véritable prévention

de la maladie, il faudrait agir beaucoup plus tôt, dès l'enfance, l'adolescence voire au début de l'âge adulte. En effet, le risque de devenir diabétique ou obèse quand l'un des deux parents en est atteint est de 20 à 30 %, et de 50% quand les deux parents ont développé l'une de ces maladies. De ce fait, le diabète de type 2, l'obésité, donc plus généralement le syndrome métabolique, sont des maladies familiales, et les futurs malades sont principalement parmi les enfants de parents ayant actuellement développé un syndrome métabolique. De plus, le syndrome métabolique est à l'origine de multiples maladies cardiovasculaires. La prévention précoce de ce syndrome aura alors une forte répercussion sur la survenue de ces complications. Notre laboratoire (Unité MEDyC, UMR CNRS/URCA 7369) s'intéresse depuis de nombreuses années à la matrice extracellulaire (MEC), à ses modifications posttraductionnelles. L'unité fut pionnière dans la découverte des matrikines, fragments protéolytiques de la MEC démontrant de nouvelles propriétés biologiques et représentant par conséquent des cibles pharmacologiques potentielles et innovantes. Notre équipe s'intéresse plus particulièrement à l'élastine, composant majeur des fibres élastiques, responsable de l'élasticité et de la résilience de nombreux tissus tels que les artères. Au cours de situations inflammatoires telles que l'athérosclérose, l'obésité, le diabète, l'augmentation de l'activité élastolytique conduit à la fragmentation des fibres élastiques et à la génération de quantités non négligeables de peptides d'élastine dans la circulation sanguine. Cette fragmentation de l'élastine est également un facteur de prédisposition à la rigidification vasculaire, phénomène retrouvé dans ces pathologies et dans l'artériosclérose. Nous avons été les premiers à mettre en évidence que l'accumulation de ces peptides contribue au développement du diabète (Blaise et al. 2013) et de la NAFLD (Romier et al. 2018). Les études qui ont suivi nous ont confortés sur le fait que l'intégrité des fibres élastiques est un élément important dans le maintien de l'homéostasie glucidique et lipidique. La prévention et/ou la préservation de la dégradation des fibres élastiques au cours de leur développement et de leur intégrité au cours de l'âge limiterait ainsi la survenue du syndrome métabolique. Forts de ces données, nous formulons l'hypothèse que la connaissance des modifications des profils de l'expression des gènes impliqués dans l'élastogénèse et l'élastolyse et les modifications post-traductionnelles non enzymatiques des fibres élastiques chez la descendance de parents atteints d'un diabète de type 2 et/ou d'une obésité, permettra de cibler de nouveaux biomarqueurs. Ces derniers pourront alors être utilisés par les cliniciens dans le diagnostic des enfants à haut risque, qui est l'un des objectifs du programme OMAGE.

Objectifs recherchés

A partir du contexte présenté ci-dessus, le projet proposé par l'unité MEDyC, UMR CNRS/URCA 7369, a comme objectif de déterminer le niveau d'intégrité des fibres élastiques dans des modèles murins adaptés à cette étude, à savoir des souris nées de parents développant un syndrome métabolique.

Les données de la littérature : La matrice extracellulaire (MEC), longtemps considérée comme un simple support tissulaire, apparaît depuis plusieurs dizaines d'années, comme un élément déterminant dans le maintien de l'homéostasie cellulaire. Ainsi la MEC influence via des cascades de signalisation encore malconnues, le métabolisme, la prolifération, la survie et l'apoptose cellulaire. Au niveau vasculaire, cette MEC est composée essentiellement des fibres de collagènes et d'élastine. L'élastine, qui représente 90% de la composition d'une fibre élastique, est responsable de la résilience des tissus. Les 10% restants représentent les microfibrilles (fibrilline -1 et -2, fibuline -4 et -5 ...), nécessaires à la stabilité des fibres élastiques. Les fibres élastiques ainsi constituées permettent ainsi la transformation du flux sanguin cardiaque intermittent en un flux continu dans les artérioles ou les capillaires. L'élastine présente des propriétés physico-chimiques remarquables comme son extrême hydrophobie, mais aussi une résistance aux conditions thermiques et chimiques extrêmes. C'est pourquoi l'élastine est l'élément le plus durable de la MEC avec une demi-vie de 70 ans. De ce fait elle est synthétisée jusqu'à la puberté et sa néosynthèse chez l'adulte

et les personnes âgées est quasi nulle. Ainsi, on peut considérer qu'un individu donné dispose « d'un capital élastine » pour toute sa vie. De façon intéressante, l'expression des différentes microfibrilles suit l'expression de l'élastine, c'est-à-dire une forte expression jusqu'à l'adolescence et une expression quasi nulle ensuite. Avec l'âge, les contraintes mécaniques vasculaires et l'action locale de protéinases (cathepsine S, MMP-2, -9, -12, élastase des neutrophiles ...), conduisent à la dégradation de l'élastine, générant des peptides d'élastine (PE). Ces PE sont maintenant reconnus comme de réels marqueurs de vieillissement. Cependant, cette dégradation peut être accélérée dans diverses conditions notamment dans le diabète ou l'obésité. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence une fragmentation accrue des fibres élastiques dans les modèles murins d'obésité ou de diabète. De plus, l'accumulation de PE a été clairement décrite chez le patient diabétique, et notre équipe a également montré cette accumulation chez l'obèse, l'hypertendu ou avec une NAFLD. Les mécanismes d'accélération de l'élastolyse sont encore mal connus mais le recrutement d'élastases ou les modifications post-traductionnelles non enzymatiques comme la glycation ou la carbamylation pourraient expliquer la formation accrue de PE. Les PE, encore appelés élastokines, sont des hexapeptides dont la séquence consensus est GXXPG, modulant de nombreuses fonctions biologiques telles que le chimiotactisme, la prolifération cellulaire ou encore la synthèse de novo de protéinases. La grande majorité de ces effets sont médiés par l'interaction entre les PE et le complexe récepteur de l'élastine (CRE). Ce récepteur atypique est composé de 3 sous-unités : une première extracellulaire de 67kDa nommée Elastin Binding Protein (EBP) ou S-Gal (spliced-galactosidase) et deux protéines associées à la membrane, une de 55 kDa la protéine protectrice/Cathepsine A (PPCA) et une de 61 kDa Neuraminidase-1 (Neu-1). De façon intéressante, l'accumulation de PE induit une augmentation de l'insulino-résistance chez la souris, accompagnée d'obésité et d'une NAFLD. L'insulino-résistance peut s'expliquer par une inhibition de la capacité signalétique du récepteur de l'insuline par le CRE. Cette inhibition est retrouvée aussi bien au niveau musculaire qu'hépatocytaire et adipocytaire. De la même manière, l'apparition de la NAFLD s'explique par une inhibition de l'HGFR (hepatocyte growth factor receptor). De façon générale, l'élastolyse peut être considérée comme un facteur critique de l'apparition syndrome métabolique. Ainsi, la déficience d'expression de l'élastase des polynucléaires neutrophiles (NE) ou de cathepsine S protège la souris de l'accumulation de graisses mais aussi permet une meilleure régulation de l'homéostasie du glucose. L'intégrité de la fibre élastique au cours du vieillissement semble donc déterminante dans la survenue de la maladie. De plus, les défauts de synthèse des fibres élastiques observés dans le syndrome de Williams-Beuren sont responsables d'hypertension artérielle et de sténose, mais aussi d'une intolérance au glucose. Expérimentalement, l'altération de l'élastogénèse (souris *Eln*^{+/-}, ou *fibulin 1* ^{-/-}), engendre une insulino-résistance couplée à une obésité. L'ensemble de ces données démontre ainsi que la conservation de l'intégrité des fibres élastiques est déterminante dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Les travaux de génétique, menés chez des patients diabétiques et dans des modèles murins, démontrent de plus que les altérations génétiques sont une source d'induction du syndrome métabolique. Ainsi, le changement du comportement alimentaire entraîne un changement dans le profil d'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie du métabolisme. Ce changement serait dû à une modification du statut de méthylation des gènes. De façon complémentaire, nous avons montré une modification du métabolisme de méthylation (méthionine synthase, S-adenosine methionine), chez les souris *db/db* ou nourries avec un régime gras (résultats non publiés). Dans ce cadre, il est intéressant de noter que la plupart des gènes codant pour des protéines constitutives des fibres élastiques (élastine; fibrillines -1 et -2 ; fibulines -4 et -5) mais aussi les collagènes sont régulés par ce processus. Enfin, il est maintenant clairement établi qu'il existe une empreinte génétique susceptible de favoriser l'apparition précoce de la maladie. En effet, parmi les nombreuses études, le porteur du présent projet a pu mettre en évidence qu'une carence maternelle en vitamines B engendre une hypométhylation des gènes et des perturbations métaboliques associées importantes chez les nouveau-nés. A l'inverse, de récentes études montrent que le régime enrichi en graisses engendre une hyperméthylation de gènes codant pour la leptine, PPAR α ou PGC1 α . La contribution du

diabète/obésité maternel sur le diabète/obésité de la progéniture reste peu étudiée en dehors des populations à haut risque. Il y a beaucoup de questions sans réponse: Quel est le rôle de l'obésité maternelle? Quelle est la contribution du glucose, des lipides, et d'autres métabolites (seuls ou en combinaison)? Quelles sont les différences selon le type de diabète maternel (de type 1, 2, gestationnel, ...)? Quelles sont les fenêtres critiques d'exposition? Comment une dénutrition maternelle interagit-elle avec le diabète maternel? Est-ce que le traitement du diabète gestationnel peut réduire le foetal programming? ...

Les questions posées : Au cours de ce projet nous souhaitons répondre aux différents points ci-dessous en étudiant la progéniture d'animaux nourris avec des régimes normaux ou pro-diabétiques. Nous proposons alors d'étudier dans ces conditions:

- 1- Les niveaux de méthylation et l'expression des gènes impliqués dans la formation et la dégradation des fibres élastiques.
- 2- Le niveau de modification des fibres élastiques par les modifications post-traductionnelles non enzymatiques (glycation / carbamylation).
- 3- La prévalence de l'élastolyse et sa corrélation avec l'apparition précoce de l'insulino-résistance.
- 4- La préservation des fibres élastiques par des inhibiteurs de l'élastolyse ou de l'action des peptides d'élastine et donc de l'insulino-résistance.

Principales actions présentées

Le programme OMAGE est conçu autour de 4 Work Packages (WP).

Le WP1 se concentrera sur les similitudes derrière les mécanismes pathologiques interdépendants dans les deux groupes de maladies, en considérant la nutrition, le microbiote, la génomique / épigénomique, les altérations du tissu matriciel provoquées par les dérégulations métaboliques, le métabolisme lipidique et lipidique, le stress et l'inflammation cellulaires.

Le WP2 évaluera les marqueurs existants et en identifiera de nouveaux capables de prévoir, de diagnostiquer et de surveiller les patients.

Le WP3 explore de nouvelles stratégies thérapeutiques issues du WP1 et comprend des essais cliniques coordonnés par des membres d'ARRIMAGE.

Le WP4 a pour objectif d'évaluer les stratégies de prévention formation / enseignement et d'améliorer les stratégies de prévention et la qualité des soins grâce aux compétences complémentaires des départements de recherche clinique et de santé publique et des équipes de recherche.

Le projet proposé par l'Unité MEDyC, UMR CNRS/URCA 7369 a pour objectif de répondre en partie aux WP1 et WP3 du programme OMAGE.

Ainsi, le projet repose sur l'utilisation de deux modèles de nouveau-nés: Régime normal/ Régime carencé en vitamine B / Régime enrichi en graisses. Avant sevrage, les individus seront nourris par les mères elles-mêmes, nourries avec l'un des régimes précédemment cités. Après ce sevrage, les nouveau-nés seront nourris avec un régime normal. La reprise des régimes permettra de déterminer si l'élastolyse et/ou l'insulino-résistance apparaissent plus précocement. L'utilisation de molécules impliquées dans le maintien de l'intégrité des fibres élastiques (Minoxidil, Silvestat) et/ou de l'action des peptides d'élastine (Tamiflux, DANA, Chondroïtine Sulfate). Notre projet est structuré en 4 tâches ;

Tâche 1 : Mesure de la méthylation des promoteurs des gènes impliqués dans la synthèse des fibres élastiques (élastine, fibrillines -1 et -2, fibullines 4 et -5). Elle se fera à partir de la peau et de l'aorte par la technique de "SureSelect MethySeq". Cette partie sera associée à une étude du

statut de méthylation de l'organisme. Sur ce point, les activités enzymatiques telles que celle de la méthionine synthase, la méthionine-adénine-transférase, ainsi que les concentrations de S-adénosylméthionine, S-adénosylhomocystéine, homocystéine... seront analysées au niveau vasculaire et hépatique.

Tâche 2 : Evaluation du niveau de vieillissement moléculaire des fibres élastiques induit par les modifications post-traductionnelles non enzymatiques telles que la glycation ou la carbamylation. Elle sera réalisée grâce au dosage des produits de glycation (CML, pentosidine) et carbamylation (homocitrulline) par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (7). Parallèlement à cette analyse globale des concentrations des AGE ou de l'homocitrulline au niveau des tissus, des immunomarquages des produits de modifications post-traductionnelle seront réalisés.

Tâche 3 : Evaluation de l'élastolyse i- par l'étude de l'intégrité de l'élastine vasculaire (analyse de son autofluorescence à l'aide de techniques de microscopie) et ii - Dosages des PE dans les fluides biologiques à l'aide de kits commerciaux (Fastin) (9). Les protéinases responsables de cette dégradation (MMP-2, MMP-9, cathepsine S...) seront recherchées aux niveaux de l'expression génique, protéique et de l'activité enzymatique.

Tâche 4 : Recherche des biomarqueurs du syndrome métabolique chez la progéniture vieillissante. Les altérations des fibres élastiques observées précédemment seront corrélées à la précocité et/ou à la gravité de l'insulino-résistance. Pour cela, des tests de tolérances au glucose et de sensibilité à l'insuline seront effectués, et la glycémie sera mesurée chez la progéniture vieillissante (Pré-sevrage, puis à 4, 6 et 12 mois).

Résultats escomptés (cible visée...)

Tâche 1 : Mesure de la méthylation des promoteurs des gènes impliqués dans la synthèse des fibres élastiques

Résultats attendus: Les données de la littérature (PGC1 α , leptine, PPAR α), les résultats déjà obtenus dans notre équipe et l'expertise des différents protagonistes de ce projet, laissent à penser que le régime maternel enrichi en graisses devrait être en faveur d'une hyperméthylation des promoteurs des gènes codant les protéines des fibres élastiques, se traduisant par un déficit d'expression du gène et une altération de leur synthèse

Tâche 2 : Evaluation du niveau de vieillissement moléculaire des fibres élastiques induit par les modifications post-traductionnelles non enzymatiques

Résultats attendus: Nous pensons de plus que les fibres élastiques intactes, pourraient être plus sujettes, dans les conditions de prédisposition, à la glycation ou la carbamylation, pouvant engendrer une fragilité et/ou une fragmentation plus importantes de ces structures via l'action des élastases. Ceci conduirait ainsi à l'augmentation des concentrations des peptides d'élastine, protagoniste du syndrome métabolique.

Tâche 3 : Evaluation de l'élastolyse

Résultats attendus: Nous pensons que la «programmation précoce», aussi appelée « fœtal programming » et les modifications épigénétiques (tâche 1) pourraient favoriser l'expression anarchique de protéinases comme l'élastase des neutrophiles ou la cathepsine S, enzymes impliquées dans la dégradation des fibres élastiques. Nous supposons que l'action de ces élastases et les modifications post-traductionnelles (tâche 2) favoriseront l'accumulation précoce de peptides d'élastine, témoin d'un vieillissement anticipé.

L'utilisation de molécules pharmacologiques inhibitrices des élastases ou de l'action des peptides d'élastine devrait limiter le vieillissement accéléré de la progéniture née de parents diabétiques.

Tâche 4 : Recherche des biomarqueurs du syndrome métabolique dans la progéniture vieillissante.

Résultats attendus: Nous avons montré précédemment l'existence d'un lien entre la dégradation des fibres élastiques (production et accumulation de peptides d'élastine) et le développement et la production du syndrome métabolisme. Nous pensons que les modifications du statut de méthylation des promoteurs des gènes et/ou les modifications post-traductionnelles des constituants des fibres élastiques peuvent favoriser, chez la progéniture vieillissante, l'apparition précoce d'une insulino-résistance, d'une obésité, et/ou d'une NAFLD. Nous pensons que l'apparition de ces pathologies pourrait être ralentie par l'utilisation de molécules pharmacologiques, inhibitrices des élastases ou de l'action des peptides d'élastine.

Autres moyens utilisés pour les besoins du projet (moyens matériels, immatériels, etc...)

Le projet fera l'objet d'une demande d'une allocation de thèse (3 ans) auprès de l'Université de Reims Champagne Ardenne

Le projet fera également l'objet d'une demande d'investissement dans l'achat d'un échographe afin d'évaluer les paramètres fonctionnels (rigidité /élasticité de la paroi vasculaire) couplés à la structure tissulaire, qui ne peuvent être abordés par les techniques d'imagerie de type microCT par exemple. Il pourra également être utilisé afin de suivre l'administration intrahépatique de molécules à visée thérapeutique. Ce matériel présente un caractère structurant car il complètera le plateau technique d'imagerie du petit animal comprenant à l'heure actuelle un microCT, une IRM, et un tomographe en fluorescence. Ce plateau technique est intégré à la plateforme PICT. Ce matériel sera accessible aux personnels de l'URCA et autres EPST (selon le plan tarifaire mentionné par PICT), ainsi qu'aux participants au présent projet.

Le projet bénéficiera des plates-formes de l'URCA, du FHU ARRIMAGE situées dans la FR3209 et N-GERE, du labex Medalis, de l'IGBMC. Toutes ces structures font partie des partenaires impliqués dans le programme OMAGE.