

Résumé

Pour étudier l'impact de la signalisation de la prolactine (PRL), une hormone impliquée dans la prolifération cellulaire sur l'adipocyte et la cellule β pancréatique, deux types cellulaires impliqués dans la balance énergétique, nous avons caractérisé le phénotype de souris déficientes en récepteur de la PRL (R PRL^{-/-}) sous différentes conditions physiopathologiques. Dans un premier temps, nous avons étudié l'impact du R PRL sur le développement d'une obésité induite par un régime obésogène. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'impact du R PRL sur l'ontogenèse des cellules β durant les adaptations périnatales. Nous avons aussi évalué son rôle sur la sécrétion d'insuline à l'âge adulte.

Notre première étude montre que les souris R PRL^{-/-} sous régime obésogène ont une prise de poids réduite et une augmentation de la dépense énergétique comparées à celles des souris sauvages. Nous montrons que des adipocytes beiges, une nouvelle classe d'adipocytes thermoactifs récemment caractérisés et exprimant la protéine découplante UCP1, émergent dans le tissu adipeux blanc périrénal des souris R PRL^{-/-} soumises à un régime gras. Nous avons démontré que le R PRL contribue à l'apparition des adipocytes beiges en modulant la voie de signalisation pRb/FoxC2 permettant la résistance à l'obésité induite par le régime gras.

Notre deuxième étude montre que la souris R PRL^{-/-} et le rat GK, un modèle de diabète de type 2, ont un défaut d'adaptation de la masse des cellules β en période périnatale. Cette altération est corrélée à un défaut d'expression d'*igf2* (Insulin-like Growth Factor 2), une cible de la PRL. A partir d'îlots de Langherans de souris adultes, nous avons confirmé que le R PRL est essentiel à la sécrétion d'insuline.

Les résultats obtenus ont permis de mieux comprendre le rôle de la PRL sur la balance énergétique. Ces travaux ouvrent des perspectives nouvelles pour le développement de stratégies thérapeutiques dans la lutte contre l'obésité et le diabète de type II.

Abstract

In order to study the impact of prolactin (PRL) signaling on pancreatic β -cell and adipocyte, two cell types involved in energy balance, we characterized the phenotype of PRL receptor deficient mice (PRL R^{-/-}) under different physiopathological conditions. First, we studied the impact of PRL R on the development of obesity induced by a high fat diet. Second, we investigated the impact of PRL R on β -cell ontogenesis during perinatal adaptation and its role in insulin secretion during adulthood.

Our first study shows that PRL R^{-/-} mice under obesogenic diet have a reduced weight gain and an increase of energy expenditure as compared to those of wild-type mice. We showed that beige adipocytes, a new class of thermogenic adipocytes recently characterized expressing uncoupling protein UCP1, emerged in the perirenal white adipose tissue of PRL R^{-/-} mice challenged with a high fat diet. Altered expression of pRb/FoxC2 suggests that PRL R contributes to the development of beige adipocytes modulating this signaling pathway for resistance to high fat diet induced obesity.

Our second study shows that PRL R^{-/-} mice do not adapt β -cell mass in perinatal period and this alteration is associated with a lack of *igf2* (Insulin-like Growth Factor 2) expression, a PRL target. We confirmed that R PRL is essential for insulin secretion using β islets in adult animals.

These results lead to a better understanding of the PRL role on energy balance, and open new perspectives for the development of therapeutic strategies in obesity and type II diabetes.

Discipline : Endocrinologie Cellulaire et Moléculaire

Mots clés : Récepteur de la prolactine, adipocyte, thermogenèse, régime obésogène, cellule β , adaptations périnatales.

Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été réalisée :

Inserm U693

Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique.

Faculté de Médecine Paris-Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre.

Directeur du laboratoire: Dr Marc LOMBES

Directeur de thèse : Dr Nadine BINART