

Joueurs clés dans la résistance à l'insuline et le diabète

Le laboratoire du Dr André Marette est à la recherche d'étudiant(e)s motivé(e)s qui voudraient se joindre à son équipe dans le but d'entreprendre des études au doctorat (PhD). Les intérêts de recherche de son laboratoire portent notamment sur l'ensemble des mécanismes qui modulent les actions de l'insuline sur le métabolisme de glucose et des lipides au niveau hépatique, musculaire, adipeux et intestinal. L'identification de médiateurs de la résistance à l'insuline dans les désordres pro-inflammatoires tels que l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires de même que les approches nutritionnelles et biomédicales pour prévenir ou traiter ces désordres sont au cœur des recherches de son équipe. Les études réalisées dans le laboratoire du Dr Marette vont de la biologie moléculaire et cellulaire jusqu'aux modèles animaux.

Voici une liste des projets du laboratoire :

1. Le rôle du monoxyde d'azote dans la résistance à l'insuline causée par l'inflammation: Le monoxyde d'azote est un gaz produit naturellement par notre corps par des enzymes (les NOSs) incluant la forme inductible (iNOS) qui joue un rôle important dans la défense contre les envahisseurs bactériens et viraux. Notre laboratoire fut le premier à démontrer que ce même gaz était aussi impliqué dans le développement de la résistance à l'insuline lorsqu'il était produit dans un contexte d'obésité (Perreault and Marette., Nature Medicine 2001). L'objectif de ce projet est donc de déterminer la contribution de iNOS dans l'apparition de la résistance à l'insuline dans les différents tissus cible de l'insuline ainsi que dans l'intestin.

2. L'implication de la voie de signalisation mTORC1/S6K1 dans la résistance à l'insuline: La signalisation de l'insuline est étroitement régulée. En se liant à son récepteur sur sa cellule cible l'insuline induit une cascade de réactions dont, entre autre, une boucle de rétrocontrôle négative sur la voie de signalisation mTORC1/S6K1 ce qui permet de terminer l'action de l'insuline. Fait intéressant, en présence d'excès de nutriments ou d'obésité cette voie est activée en permanence ce qui contribue à la résistance à l'insuline. Le but de ce projet de recherche est de comprendre comment les différents inhibiteurs de la voie mTORC1/S6K1 pourraient améliorer la résistance à l'insuline dans un contexte d'obésité.

3. Le rôle de la phosphatase Shp1 dans le développement de la résistance à l'insuline: La signalisation de l'insuline n'est pas seulement régulée par la phosphorylation de cibles moléculaires mais également par leur déphosphorylation afin d'atténuer le signal. Nous avons identifié Shp1 comme étant un nouvel inhibiteur de la signalisation de l'insuline (Dubois et al., Nature Medicine 2006). Des projets en cours cherchent à clarifier le rôle précis de Shp1 dans la résistance à l'insuline et de confirmer le rôle des nouveaux partenaires d'interaction que nous avons récemment identifiés et qui contrôlent le métabolisme et/ou la croissance/différentiation cellulaire.

4. Les effets des médiateurs de la résolution de l'inflammation dérivés des oméga-3 sur le syndrome métabolique: Nous savons que la consommation d'oméga-3 est bénéfique pour la santé. Par contre, les mécanismes par lesquels ces puissants lipides procurent leurs effets santé demandent à être mieux compris. Nous avons récemment publié dans la revue Nature Medicine (White et al., 2014) qu'un métabolite des oméga-3, la protectine DX (PDX) est un joueur clé dans les bienfaits de ces lipides marins sur la sensibilité à l'insuline via un mécanisme impliquant la production d'IL-6 par le muscle. Le but de ce projet de recherche est d'étudier les mécanismes d'action et le potentiel thérapeutique de cette puissante molécule.

5. Comprendre le rôle du microbiote intestinal sur le développement de l'obésité et des désordres métaboliques associés: Alors que l'on pensait connaître en profondeur l'anatomie du corps

humain, voilà que nous découvrons actuellement un *nouvel organe* soit les bactéries peuplant l'intestin; le microbiote intestinal. En effet, quoiqu'il représente 90% des cellules de notre organisme, nous avons longtemps ignoré à quel point ces bactéries exerçaient un puissant contrôle sur notre santé. Le laboratoire du Dr Marette propose plusieurs projets permettant de comprendre comment ses bactéries influencent, entre autres; la prise de poids, la stéatose hépatique, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation. D'autre part, le Dr Marette étudie aussi les stratégies alimentaires pouvant moduler favorablement notre microbiote intestinal.

Dans l'éventualité d'un intérêt pour un projet particulier, n'hésitez pas à contacter le Dr Marette et son équipe pour en discuter davantage (andre.marette@criucpq.ulaval.ca).