

Publications

Lussier CR, Brial F, Roy SA, Langlois MJ, Verdu EF, Rivard N, Perreault N, Boudreau F (2010) Loss of hepatocyte-nuclear-factor-1alpha impacts on adult mouse intestinal epithelial cell growth and cell lineages differentiation. *PLoS One* 5: e12378

Brial F, Lussier CR, Sarret P, Boudreau F. Targeting ghrelin in HNF1alpha/MODY3 deficient mice reverses diabetic phenotype. En préparation pour soumission.

Présentations internationales

-Brial F, Lussier C, Boudreau F. Loss of HNF1 α /MODY3 causes diabetes through enteroendocrine ghrelin upregulation Digestive Disease Week, Orlando, Floride, Etats-Unis. 2013.

-Brial F, Lussier C, Roy S, Perreault P, Verdu, Boudreau F. Hepatocyte nuclear factor-1alpha is critical for gut endocrine cell differentiation. DDW, New Orleans ,USA. 2010.

Bourses, Prix & Distinctions

-Distinguished Abstract Plenary Digestive Disease Week, Orlando, Floride, Etats-Unis. 2013

Brial F, Lussier C, Boudreau F

-CAG student Price Canadian Digestive Diseases Week à Victoria, BC, Canada. 2013

Brial F, Lussier C, Boudreau F

-2e prix étudiant aux Journées Scientifiques de l'Université de Sherbrooke. 2012

Brial F, Lussier C, Boudreau F

- 3e prix étudiant aux Journées Scientifiques de l'Université de Sherbrooke. 2010

Brial F, Lussier C, Boudreau F



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE

FRANÇOIS BRIAL

Mercredi, le 10 septembre 2014

13 H 00

Local Z8-1049 (1^{er} étage) - PRAC

Rôle du facteur de transcription HNF1 α dans la promotion du diabète par l'intermédiaire d'hormones intestinales.



Résumé

HNF1 α (*hepatocyte nuclear factor-1 α*) est un facteur de transcription exprimé dans le foie, le pancréas, les reins, l'estomac, l'intestin grêle et le côlon. Il a été démontré que des mutations du gène codant pour cette protéine sont associées à un diabète non insulino-dépendant MODY3. De plus, les souris déficientes pour l'expression de Hnf1 α souffrent d'hyperglycémie. Ces animaux mutants semblent produire de l'insuline mais présentent cependant une altération de la sécrétion de cette hormone au niveau du pancréas. Dans une précédente étude, nous avons démontré que certains marqueurs de cellules entéroendocrines impliqués dans l'homéostasie du glucose étaient modulés chez les animaux mutants comparativement aux animaux contrôles notamment la ghréline, le Gip, la somatostatine. Notre hypothèse de recherche est que la perte de Hnf1 α conditionne la promotion du diabète par l'intermédiaire d'hormones intestinales. Nous avons observé, chez les animaux mutants, une augmentation de l'expression du transcrit, du nombre de cellules positives ainsi que des taux plasmatiques de ghréline. Cette hormone étant reliée à l'homéostasie du glucose, nous avons suivi les variations de la glycémie et des taux d'insuline chez nos animaux. Nous avons observé une hyperglycémie accompagnée d'une diminution des taux d'insuline chez nos animaux mutants. Ces souris présentent une prise alimentaire augmentée, une polyurie et une polydipsie élevées, symptômes connus du diabète. Le traitement de 6 jours sur les souris Hnf1 $\alpha^{-/-}$ avec un antagoniste commercial du récepteur à la ghréline GHSR1a, le (D-Lys3)-GHRP-6 de BACHEM®, montre un rétablissement de la glycémie proche des valeurs normales, de même qu'une augmentation significative des taux d'insuline plasmatiques des souris traitées, une diminution de la polyurie, de la polydipsie et de la glycosurie. Les souris mutantes traitées avec cet antagoniste voient leur tolérance au glucose améliorée même en cas de choc glycémique. Nous avons, enfin, documenté la régulation possible de Hnf1 α vis-à-vis du gène codant pour la ghréline. Des infections lentivirales, réalisées sur des cellules MIN6 avec un shARN dirigé contre le transcrit Hnf1 α , montrent une augmentation des taux d'expression du transcrit ghréline. Nous avons également mis en évidence l'interaction physique entre Hnf1 α et le promoteur ghréline en plusieurs sites par des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine. L'ensemble de ces résultats suggère que la perte de Hnf1 α chez la souris joue un rôle dans la promotion de l'hyperglycémie par l'intermédiaire d'une dérégulation de la production de ghréline.

SOUTENANCE DE THÈSE FRANÇOIS BRIAL

Membres du jury

Pr^e Nathalie Rivard, présidente de jury
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

Pr François Boudreau, directeur des travaux
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

Pr Brendan Bell, évaluateur externe au programme
Département de microbiologie et infectiologie, PRAC

Pr Vincent Poitout, évaluateur externe à l'Université
Centre de recherche du diabète de Montréal
CRCHUM - Université de Montréal

Pr Gaétan Guillemette, représentant du Doyen
Département de pharmacologie, IPS