

## Proposition de Thèse

### L'utilisation d'une biopsie liquide métabolique pour la détermination de nouveaux biomarqueurs du diabète de type 2 : une approche inter-organe de métabolomique

Où: **Clermont-Ferrand**, France.

Laboratoires d'accueil: Unité de Nutrition Humaine, UMR1019, INRAE-UCA et TOXALIM, UMR 1331.

Encadrement: **Sergio POLAKOF** (INRAE) et **Nathalie POUPIN** (INRAE)

Contact: Sergio Polakof, [sergio.polakof@inrae.fr](mailto:sergio.polakof@inrae.fr)

Type de contrat: **PhD position**, 3 years

Début de thèse: **Septembre 2020**.

Financement: ANR-JCJC Project MeLODies.

#### Contexte et objectifs

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie multi-organes affectant 58 millions de personnes en Europe et 3,7 millions de personnes en France. Il s'agit également d'une maladie silencieuse. 22 millions de personnes restent non diagnostiquées en Europe (700 000 en France), car sa détection est souvent fortuite, alors que la maladie est déjà pleinement installée. Le principal défi concernant le DT2 se situe donc avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Ainsi, il est urgent de trouver de nouveaux biomarqueurs de l'installation et de la progression du DT2. La découverte actuelle de biomarqueurs est basée sur une approche de métabolomique non ciblée et sans a priori en utilisant des échantillons de sang veineux ou d'urine. Malheureusement, ces métabolites fournissent une vue globale et corps-entier, offrant peu d'informations mécanistiques sur le métabolisme et la fonction des organes. Leur potentiel pour cibler les thérapies spécifiques à un organe est alors limité.

Dans ce projet nous cherchons des biomarqueurs (signatures métabolomiques) des dérives métaboliques spécifiques à un organe survenant avant les premiers symptômes cliniques pour un meilleur phénotypage précoce de l'installation et de la progression du DT2. Cette approche, permettant de retrouver ces biomarqueurs dans le sang circulant est appelée biopsie liquide métabolique des organes cibles.

Les objectifs de projet sont 1) d'extraire les signatures métaboliques du T2D spécifiques de certains organes et basées sur des différences artério-veineuses des niveaux de métabolites (métabolomique) dans un protocole de suivi T2D sur les miniporcs multi-cathétérisés, 2) de modéliser le métabolisme de chaque organe et prédire de nouveaux biomarqueurs, et 3) de valider les signatures organe-spécifiques chez les miniporcs, puis dans deux cohortes humaines spécialisées.

#### Méthodologie

Les investigations seront menées en deux étapes : une première chez le miniporc et une deuxième chez l'Homme.

La partie pré-clinique du projet est basée sur un modèle de miniporc obèse et pré-diabétique, sur lequel des prélèvements au niveau des principaux organes seront réalisés au niveau des entrées et sorties vasculaires. Ceci sera réalisé à différents temps lors d'une cinétique d'expérimentation de 6 mois, allant du phénotype en bonne santé au phénotype pré-diabétique. Un phénotypage clinique et biochimique sera réalisé à chaque étape ainsi que des analyses de métabolomique.

Par la suite, des analyses statistiques permettront de mettre en évidence les métabolites significativement échangés par ces organes, dégageant une première étape d'interprétation. Ces mêmes données de métabolomique serviront à alimenter différents modèles mathématiques permettant de modéliser et prédire la consommation et libération de métabolites par ces organes. L'ensemble de ces données permettront de dégager de potentiels biomarqueurs du DT2, précoces et spécifiques aux organes d'intérêt.

La deuxième étape du projet consistera à valider la présence/absence de ces marqueurs dans deux cohortes humaines : une de nature transversal avec de phénotypes extrêmes d'obésité et insulinorésistance, et une autre de nature longitudinale et prospective.

Le/la doctorant/e participera aux 2 phases expérimentales (mini-porc et homme) et sera en charge des mesures de biochimie clinique, des analyses de métabolomique, ainsi que du traitement statistique et de modélisation des données chez le miniporc et chez l'Homme. Il/elle participera également au choix de patients dans les cohortes.

### Laboratoire d'accueil, encadrement, dates

Ce projet est un projet collaboratif entre deux unités de recherche INRAE : l'Unité de Nutrition Humaine (UNH, UMR1019, Clermont-Ferrand, France) et l'Unité de Toxicologie Alimentaire (ToxAlim UMR 1331, Toulouse, France), ainsi que le CHU de Clermont-Ferrand (France), le CHU Joan XXIII (Espagne) et la plateforme de métabolomique Ile-de-France du CEA (Saclay, France).

La thèse sera dirigée par **Sergio Polakof** (UNH, Clermont-Ferrand) et co-encadrée par **Nathalie Poupin** (ToxAlim, Toulouse). Le laboratoire d'accueil où l'intervention chez le miniporc sera conduite sera l'UNH, localisé au centre INRAE de Clermont-Ferrand-Theix. Les analyses de biochimie classique et clinique seront conduites à l'UNH, tandis que celles de métabolomique seront effectuées à la plateforme du CEA. Les analyses et calculs de modélisation auront lieu à Toulouse. L'analyse et l'interprétation des données sera menée en collaboration avec l'ensemble des partenaires du projet.

La thèse se déroulera sur 3 ans, avec un **recrutement entre mars et juillet 2020**.

**Début de thèse : septembre 2020.**

### Compétences recherchées

Le(a) candidat(e) recherché(e) devra avoir un parcours centré sur la biologie, biochimie ou chimie avec **un intérêt particulier par le métabolisme et la métabolomique**. L'apprentissage de compétences variées au sein d'un projet transdisciplinaire encadré par plusieurs spécialistes devra être une motivation centrale du candidat/e. Des connaissances en statistiques (univariées, multivariées) seront particulièrement appréciées. La maîtrise des langues anglaise et française est exigée.

### Contact pour candidature

Sergio Polakof : [sergio.polakof@inrae.fr](mailto:sergio.polakof@inrae.fr)

Nathalie Poupin : [nathalie.poupin@inrae.fr](mailto:nathalie.poupin@inrae.fr)