Avis de Soutenance

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Madame KHAOULA ERRAFII

Discipline : EPIgénétique et Diabète
Spécialité : Biologie moléculaire

Sujet de la thèse

Comprehensive analysis of circulating miRNA expression profiles in insulin resistance and type 2 diabetes in Arab population

Formation Doctorale " Sciences Médicales et Recherche Translationnelle"

Thèse présentée et soutenue **le mercredi 13 décembre 2023 à 13h** à la Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès, devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Titre	Etablissement	
Said BOUJRAF	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Président
Halima BENSMAIL	PES	Hamad Bin Khalifa University - Qatar	Rapporteur
Amar ABDRRAHMANI	PES	Faculté de Médecine, Université de Lille France	Rapporteur
Khalil HAMMANI	PES	Faculté Polydisciplinaire de Taza	Rapporteur
Samira RABHI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Examinateur
Mohamed CHIKRI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Directeur de Thèse

Laboratoire de recherche : Neurosciences Cliniques
Etablissement : Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès

Résumé de la thèse

Les biomarqueurs sont considérés comme des références dans le corps humain. De préférence, avoir des biomarqueurs dans la circulation sanguine peut être un indicateur fiable pour évaluer la présence de tout trouble métabolique ou physiologique. De nombreuses composantes de la physiopathologie du diabète de type 2 (DT2) ont été identifiées au cours des dernières décennies. Ces composants sont le résultat de modifications de la sécrétion d'insuline couplées à des modifications de l'action de l'insuline dans les tissus sensibles à l'insuline (c'est-à-dire les muscles, le foie et le tissu adipeux) et sont modulés par un réseau multifactoriel complexe de relations. Dans ce contexte, les miARN circulants (miARN) ont été postulés pour agir comme un nouveau mode de communication entre les tissus sensibles à l'insuline. Les miARN sont classés dans les ARN non codants, ils ont une longueur de 19 à 22 nucléotides et régulent négativement l'expression des gènes. Des recherches antérieures ont découvert une expression altérée des miARN dans les tissus sensibles à l'insuline de patients obèses et/ou diabétiques de type 2, indiquant une implication possible de ces minuscules molécules d'ARN. En effet, la présence de miARN dans le plasma a ouvert la voie à l'identification de la variabilité interindividuelle, ce qui en fait d'excellents biomarqueurs pour des maladies complexes telles que le DT2. Cette étude a cherché à identifier le profil des miARN circulants chez les sujets insulinorésistants, les sujets DT2 maigres et les sujets DT2 obèses dans la population arabe.

Dans une étude pilote de 22 sujets : 12 sujets présentant une résistance à l'insuline et 10 sujets présentant une tolérance normale au glucose, nous avons évalué le profil des miARN circulants. Il est à noter que la sensibilité à l'insuline a été mesurée à l'aide d'un clamp hyperinsulinémique-euglycémique. L'association de 3 miARN circulants a été validée par croisement chez 64 sujets (10 tolérances au glucose normales, 12 insulinorésistants, 20 DT2 maigres et 20 DT2 obèses). Les résultats ont révélé une augmentation marquée de miR-186 chez les sujets résistants à l'insuline, let-7b dans le DT2 maigre et miR-122 dans le DT2 obèse. De plus, plusieurs cibles ont été prédites à l'aide d'outils de prédiction ; nous avons choisi les cibles avec la signification de prédiction la plus élevée et effectué une analyse d'enrichissement fonctionnel. Let-7b cible directement CDKAL1 confirmé en utilisant le dosage de la luciférase. MiR-186 a un candidat potentiel fort SLC30A8, un transporteur de zinc qui joue un rôle essentiel dans la clairance hépatique de l'insuline malgré l'hypersécrétion d'insuline par le pancréas, indiquant l'importance de valider le rôle de miR-186/SLC30A8 dans la pathogenèse du DT2. MiR-122 postulé comme biomarqueur de l'obésité, TMEM18 est une cible avec un site de prédiction élevé. TMEM18 est impliqué dans la voie de l'adipogenèse via l'activation de PPARG1.

Nos résultats suggèrent que les miARN circulants servent de biomarqueurs pour l'IR, le DT2 et l'obésité dans la population arabe. D'autres études fonctionnelles sont nécessaires pour mieux identifier la fonction des cibles en aval let-7b, miR-186 et miR-122. De plus, ces résultats méritent d'être validés

dans la population marocaine, pour confirmer si la mesure des miR-186, let7b et miR-122 pourrait jouer un rôle dans les stratégies de dépistage du risque de diabète de type 2.

Au cours de la dernière décennie, les preuves accumulées suggérant que de longs ARN non codants (lncRNA) sont exprimés de manière ubiquitaire et jouent un rôle essentiel dans la régulation des gènes. Nous avons également cherché à comprendre le paysage des ARN longs non codants et leur véritable impact sur l'obésité et le DT2. Afin d'atteindre cet objectif, nous avons utilisé des données publiques d'individus obèses présentant une tolérance au glucose et une résistance à l'insuline normales. L'évaluation de la résistance à l'insuline a été réalisée par clamp hyperinsulinémique dans l'étude publiée. Les données sont constituées d'individus maigres, obèses présentant une résistance à l'insuline et une tolérance au glucose normale et DT2 obèse (n=25). Il est intéressant de noter que nos résultats ont révélé l'implication d'ARNnc dérégulés dans différentes voies pour les groupes. Obese NGT IR a montré un enrichissement dans les voies de signalisation WNT, neurotrophine et adipocytokines. Alors que, dans le groupe obèse T2D, l'analyse des voies impliquées dans l'ARNnc a révélé l'enrichissement de plusieurs voies telles que la phosphorylation oxydative, la signalisation ERBB et les voies de signalisation de l'insuline. Nos résultats pourraient ouvrir la voie à une meilleure compréhension des processus moléculaires sous-jacents à la pathogenèse du diabète lié à l'obésité, ainsi qu'à d'éventuels nouveaux biomarqueurs ou cibles thérapeutiques prospectives pour la progression du DT2 lié à l'obésité. À l'avenir, une étude approfondie et complète des LncRNAs différentiellement exprimés et de leurs gènes cibles (codage des protéines) doit être validée dans la population marocaine.