



Rythme biologique et diabète

Laboratoire de la Pre. Charna DIBNER

Journée du diabète - 7 novembre 2023



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Le temps géophysique



Variabilité des chronotypes humains : êtes-vous plutôt chouette ou alouette ?

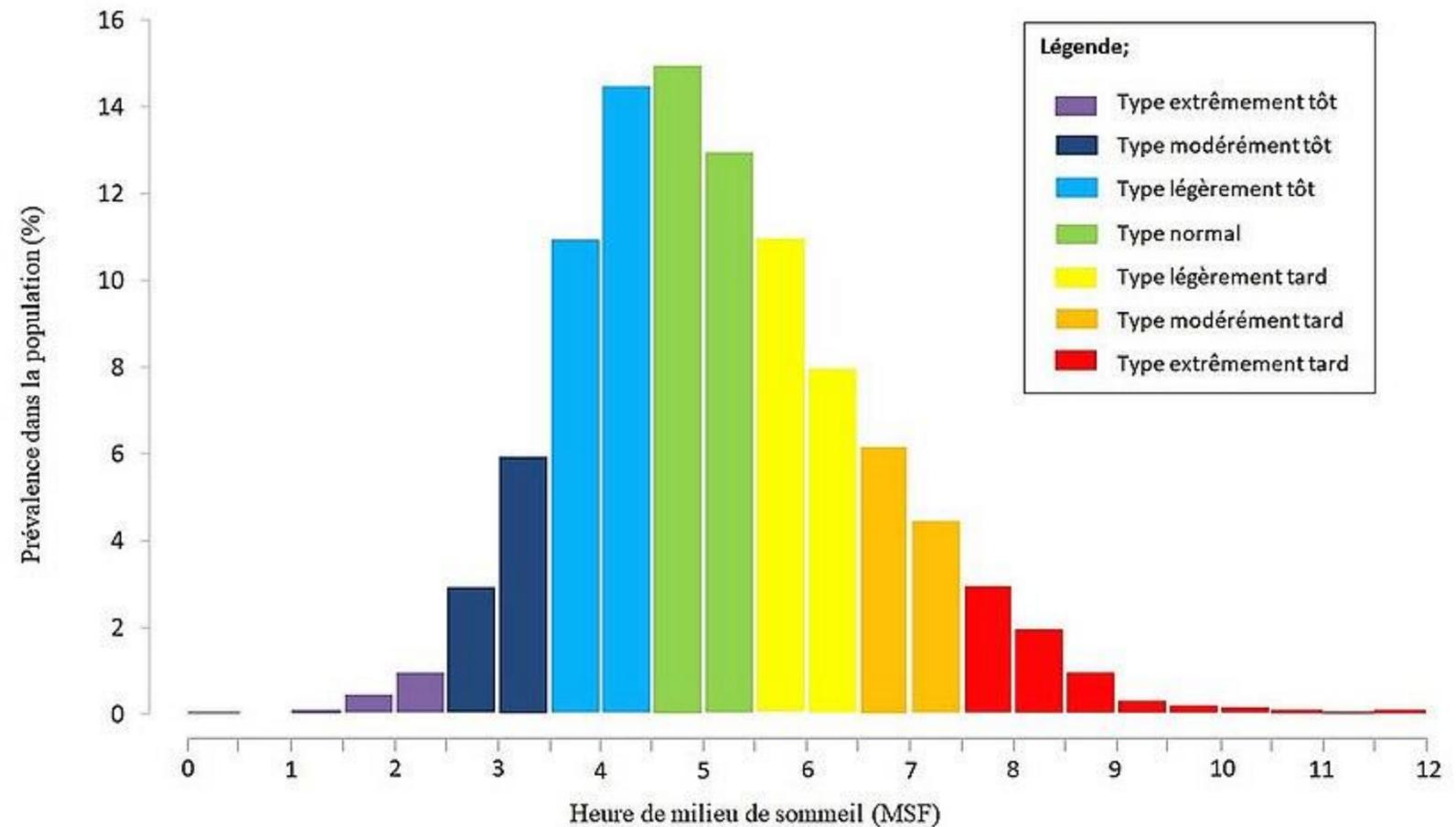
Before coffee



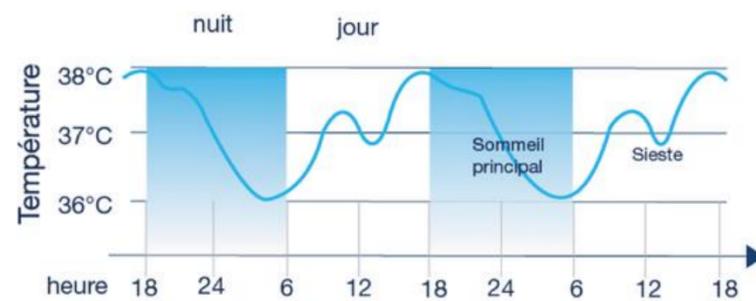
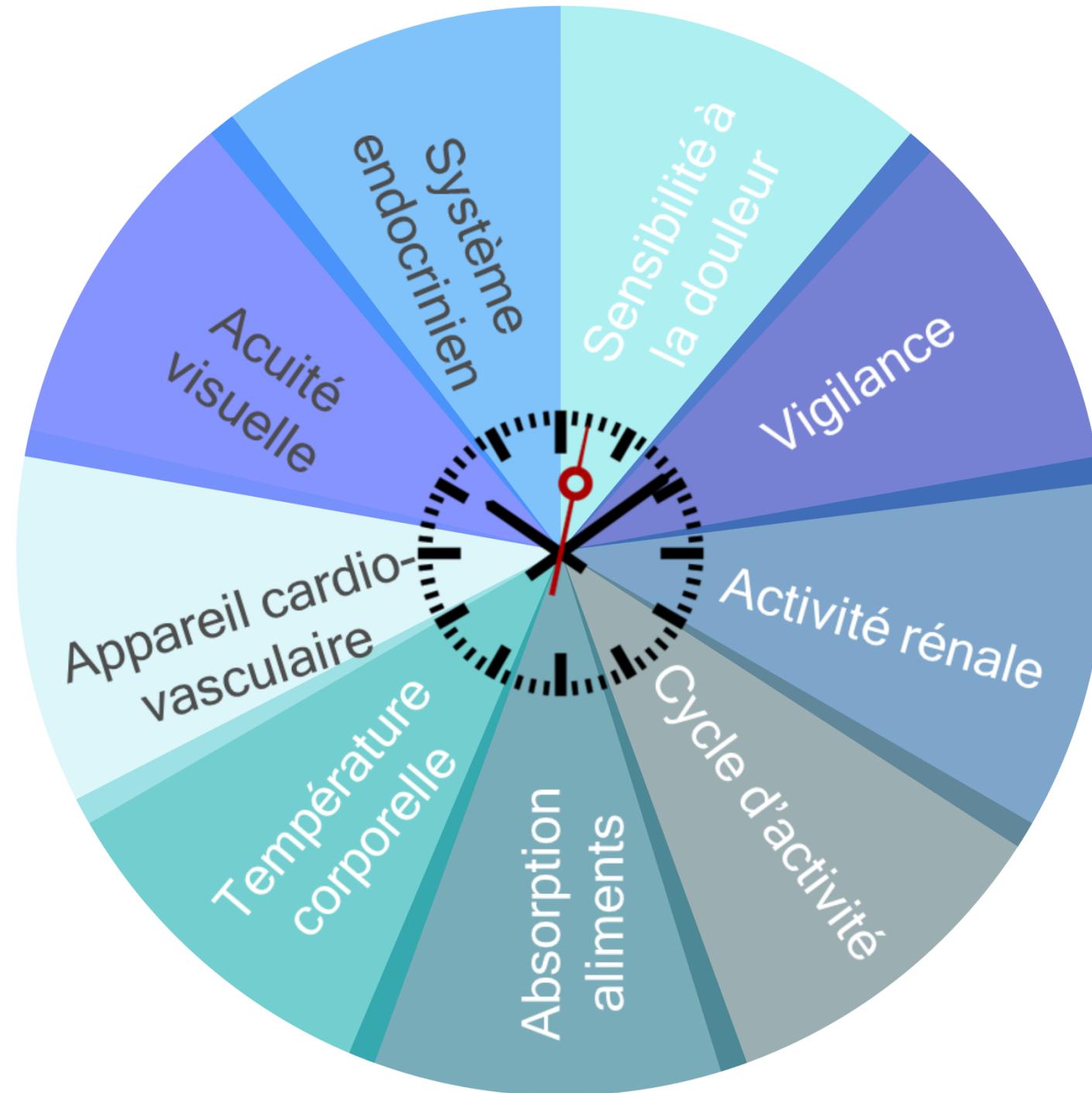
After coffee



Calculer son chronotype en ligne :
<https://sommeilprofond.fr/articles/test-chronotype>



Rythmes journaliers (circadiens) chez les mammifères



Rythme circadien de la température



1729

Discovery of circadian rhythm by De Mairan



DE MAIRAN.
Credit: National Library of Medicine

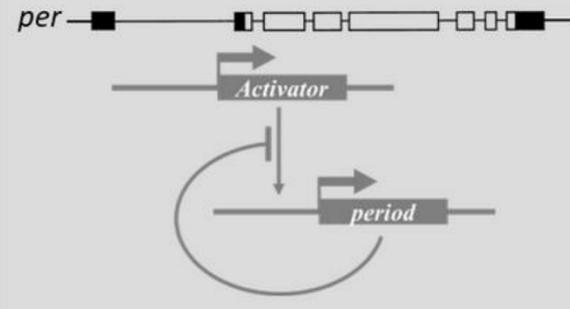
1971

Konopka & Benzer



3 mutant flies= different circadian rhythm

1984-1990



1994

Discovery of Clock gene

Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

Takahashi



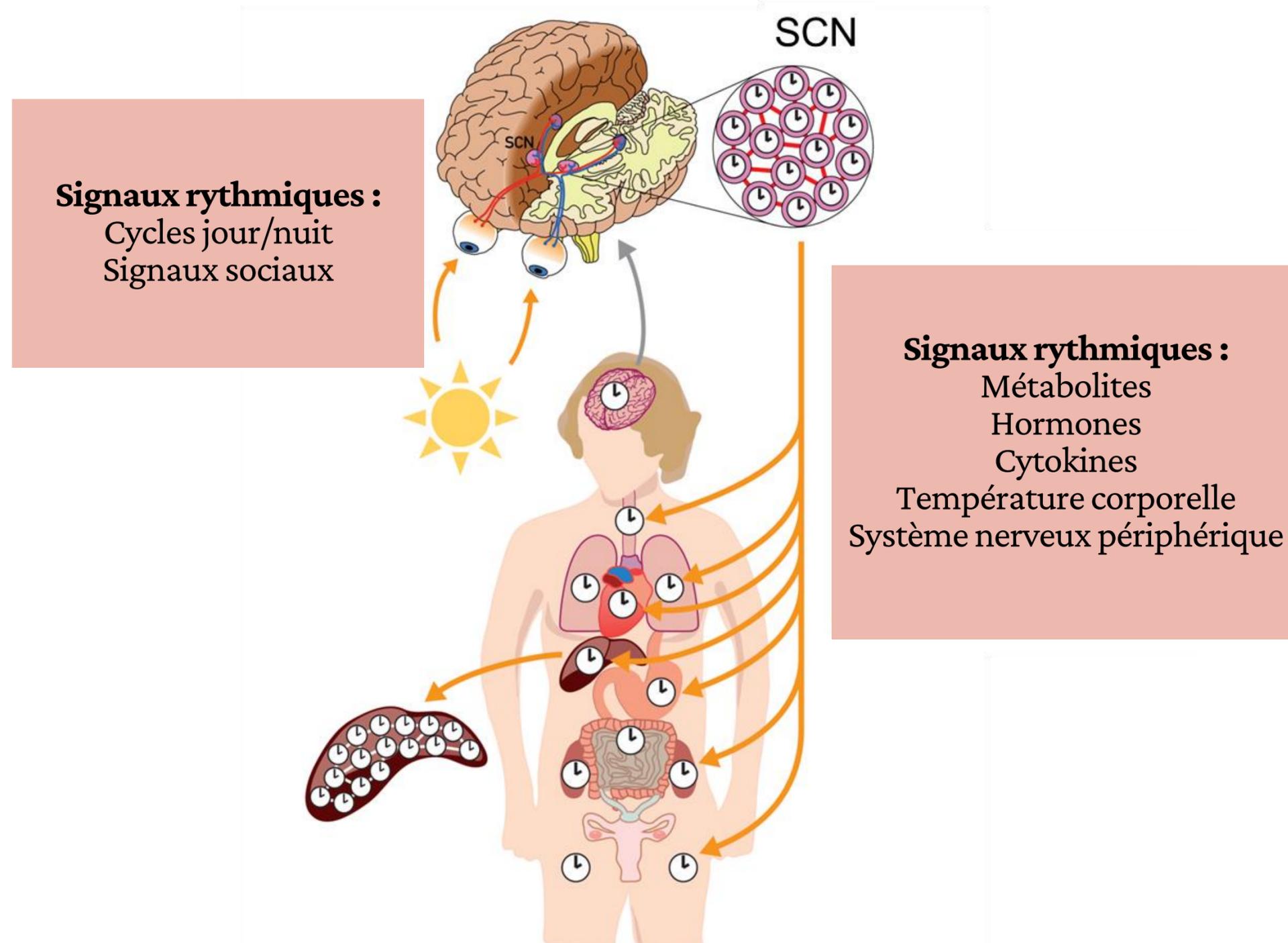
Clock genes include: Per, CLOCK, BMAL1, CRY and Dpb

2017

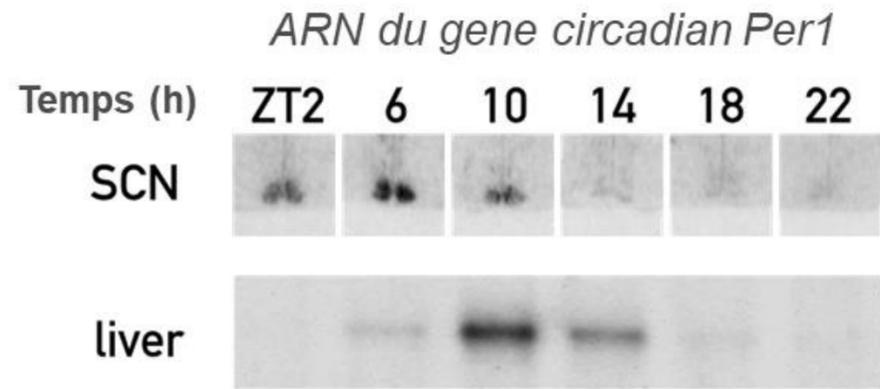


Michael Rosbash, Jeffrey Hall et Michael Young ont reçu le Prix Nobel de Médecine en 2017

Les horloges centrales et périphériques chez les mammifères



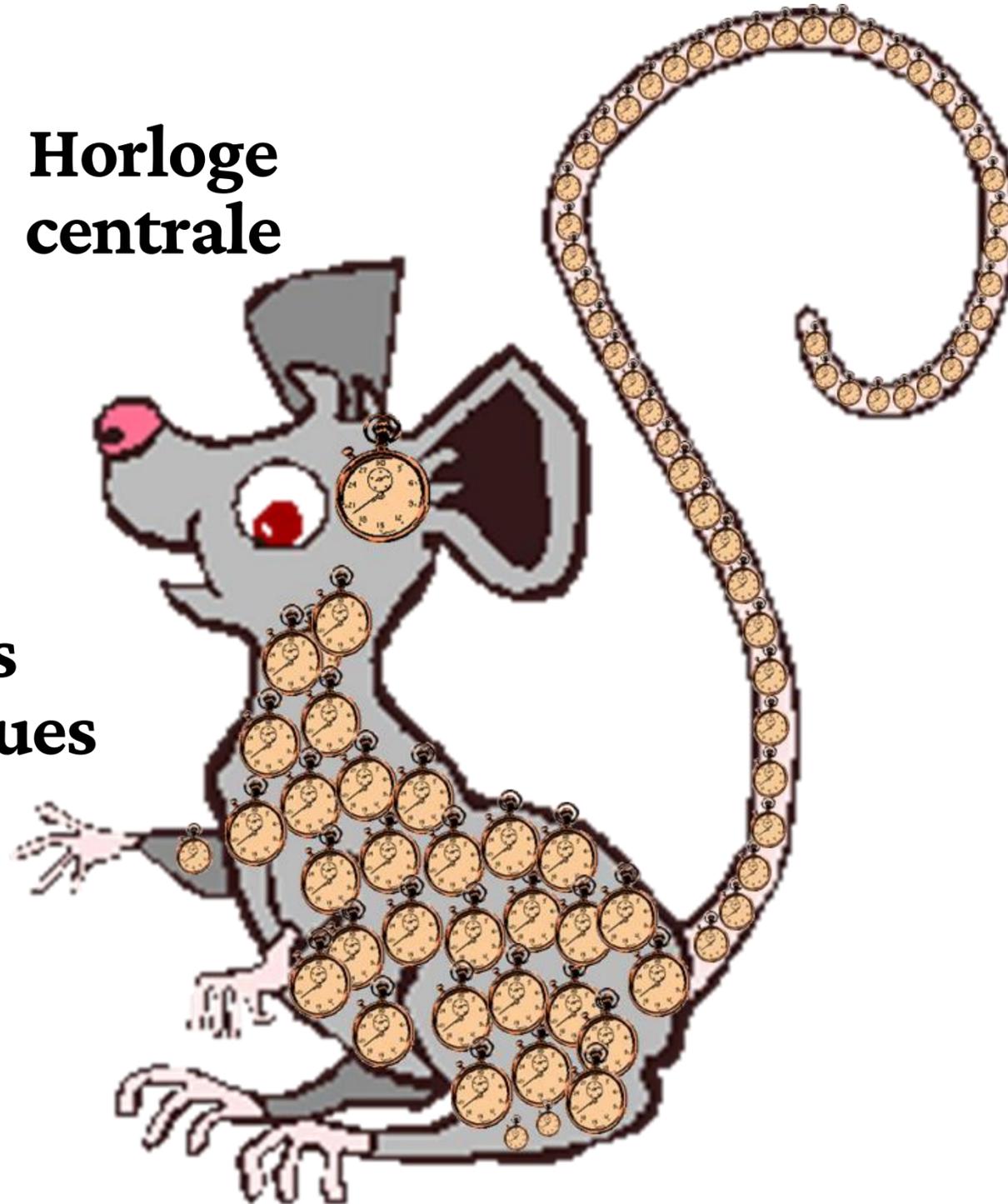
Les horloges sont présentes partout



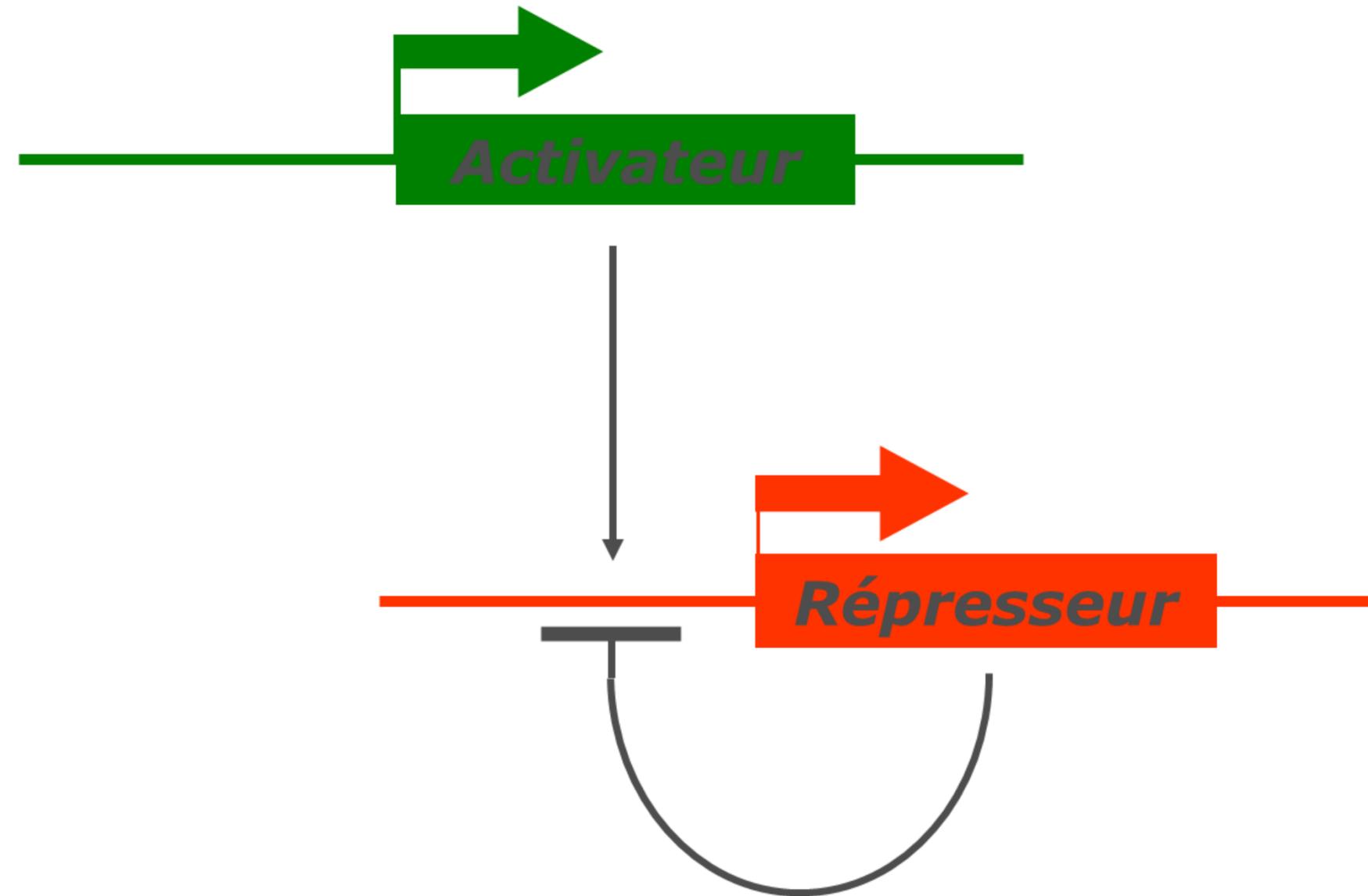
le gène *Per1* est exprimé de façon circadienne dans presque toutes les cellules

Horloge centrale

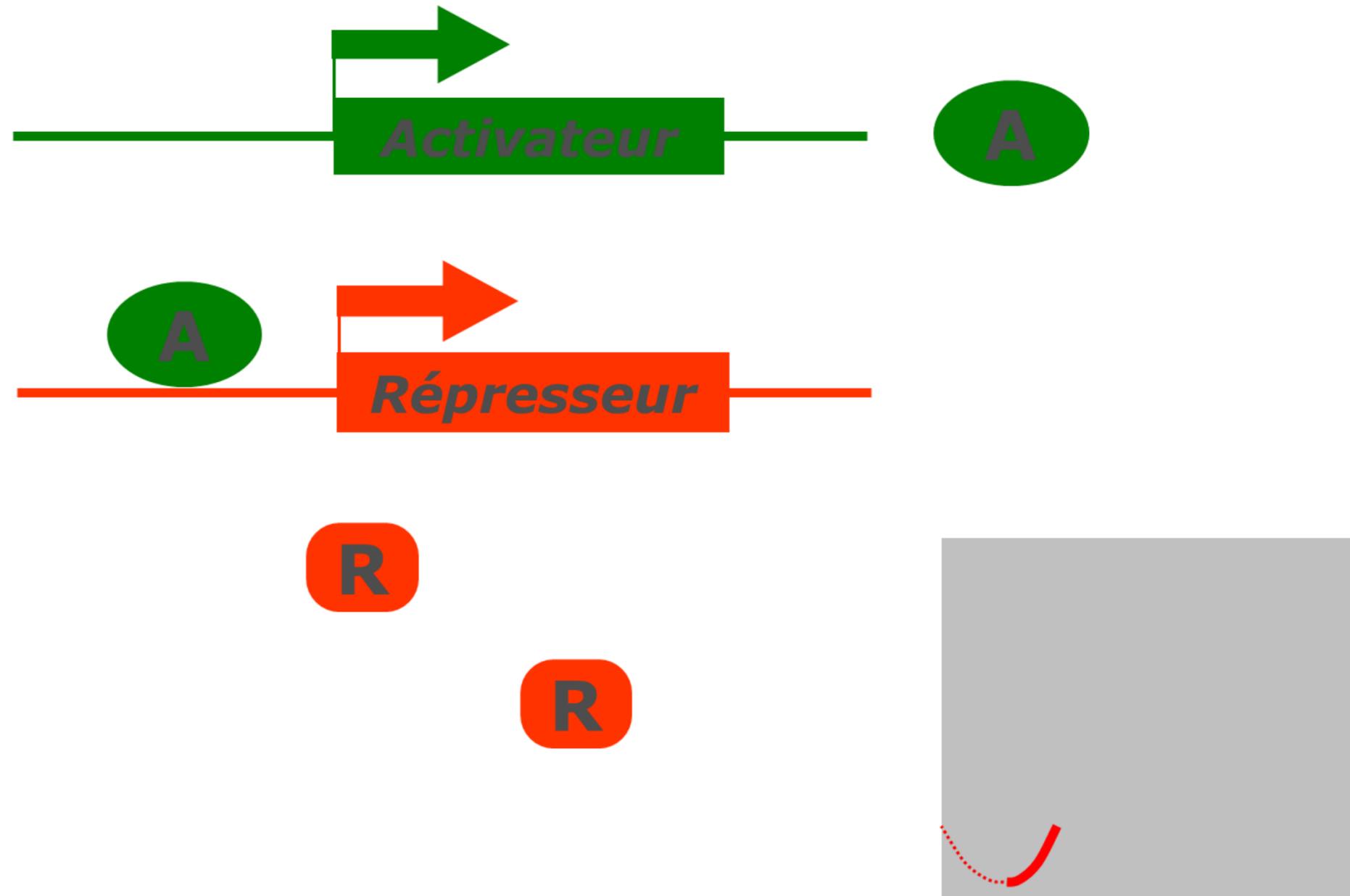
Horloges périphériques



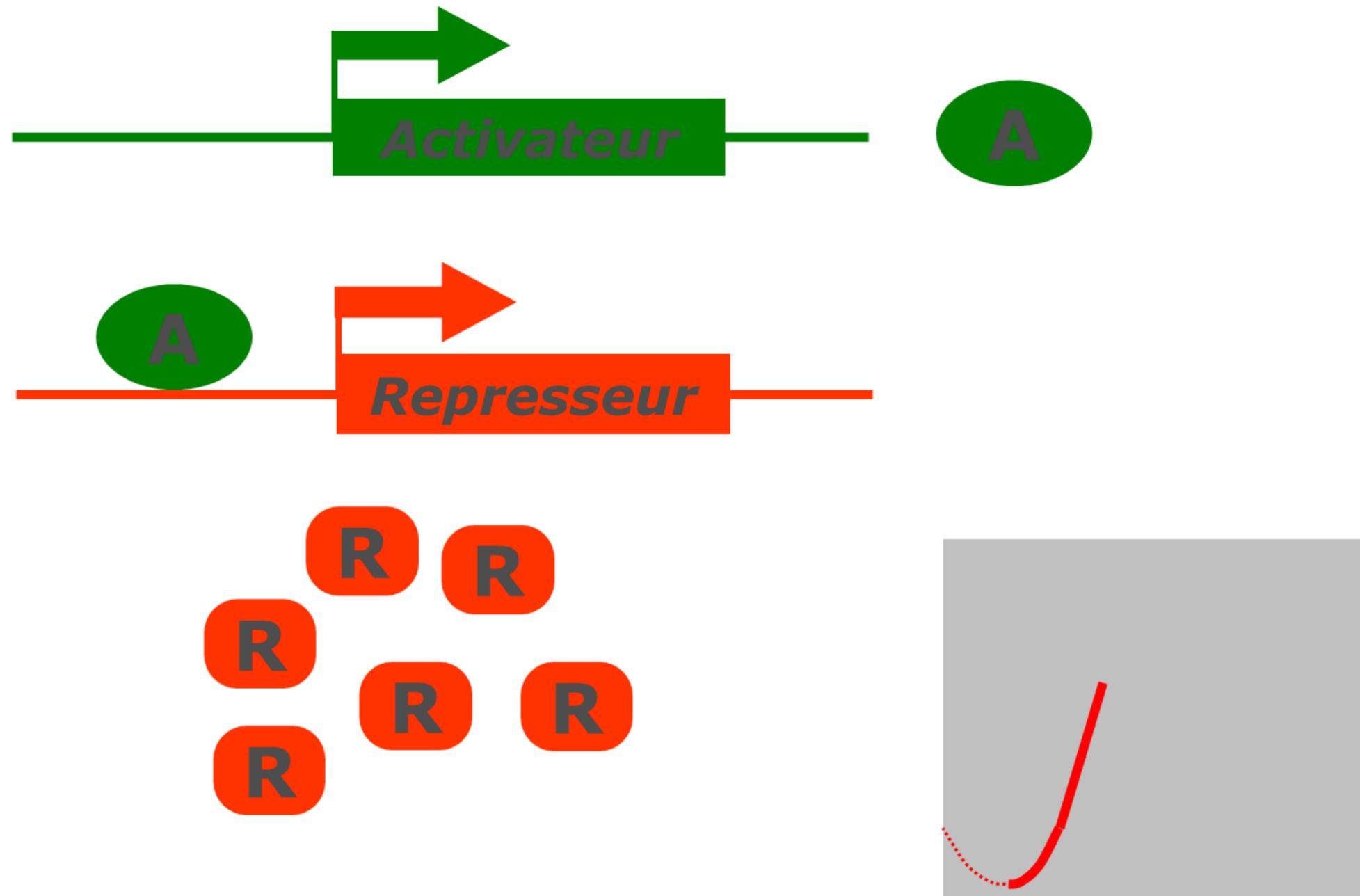
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



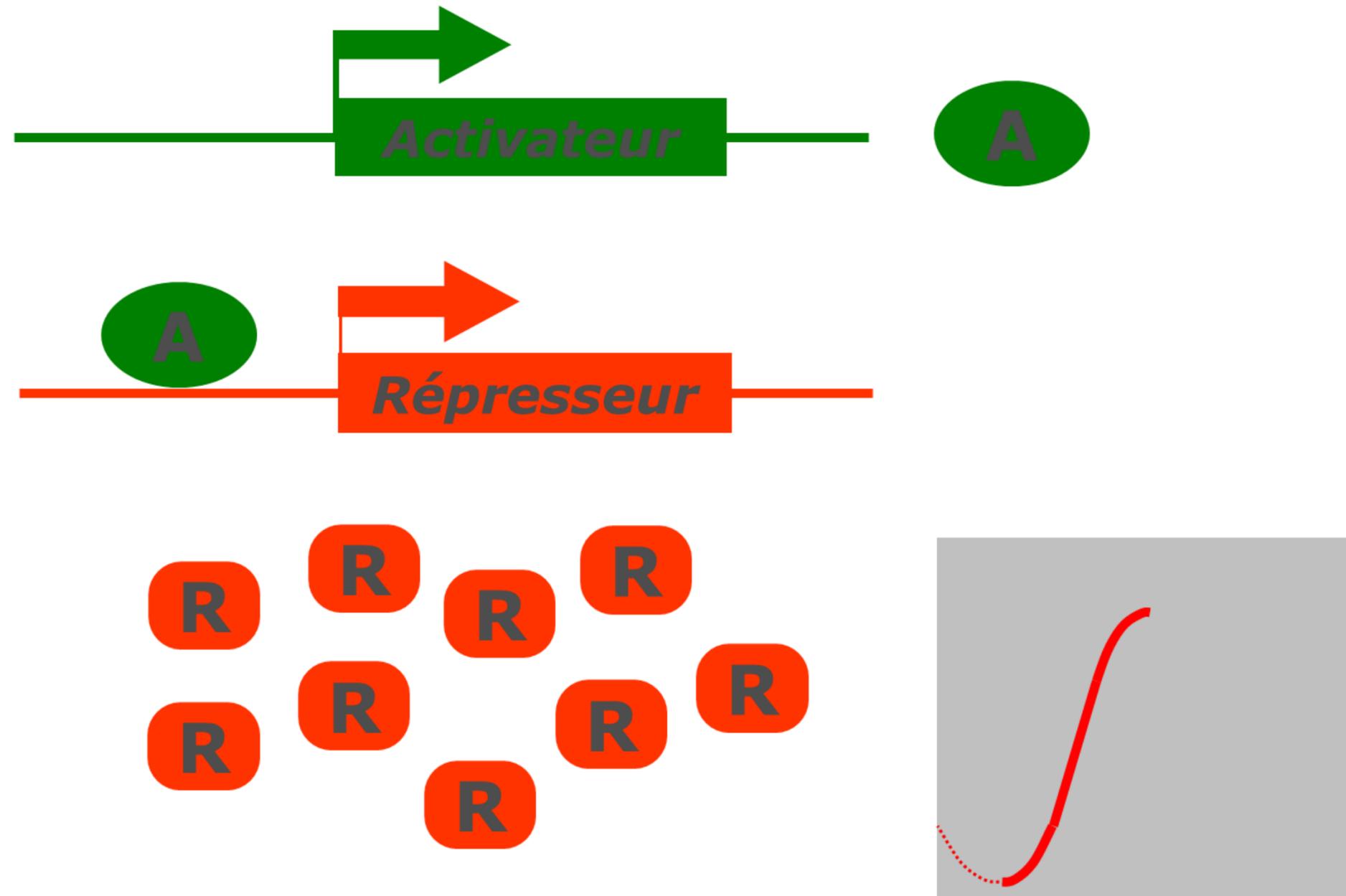
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



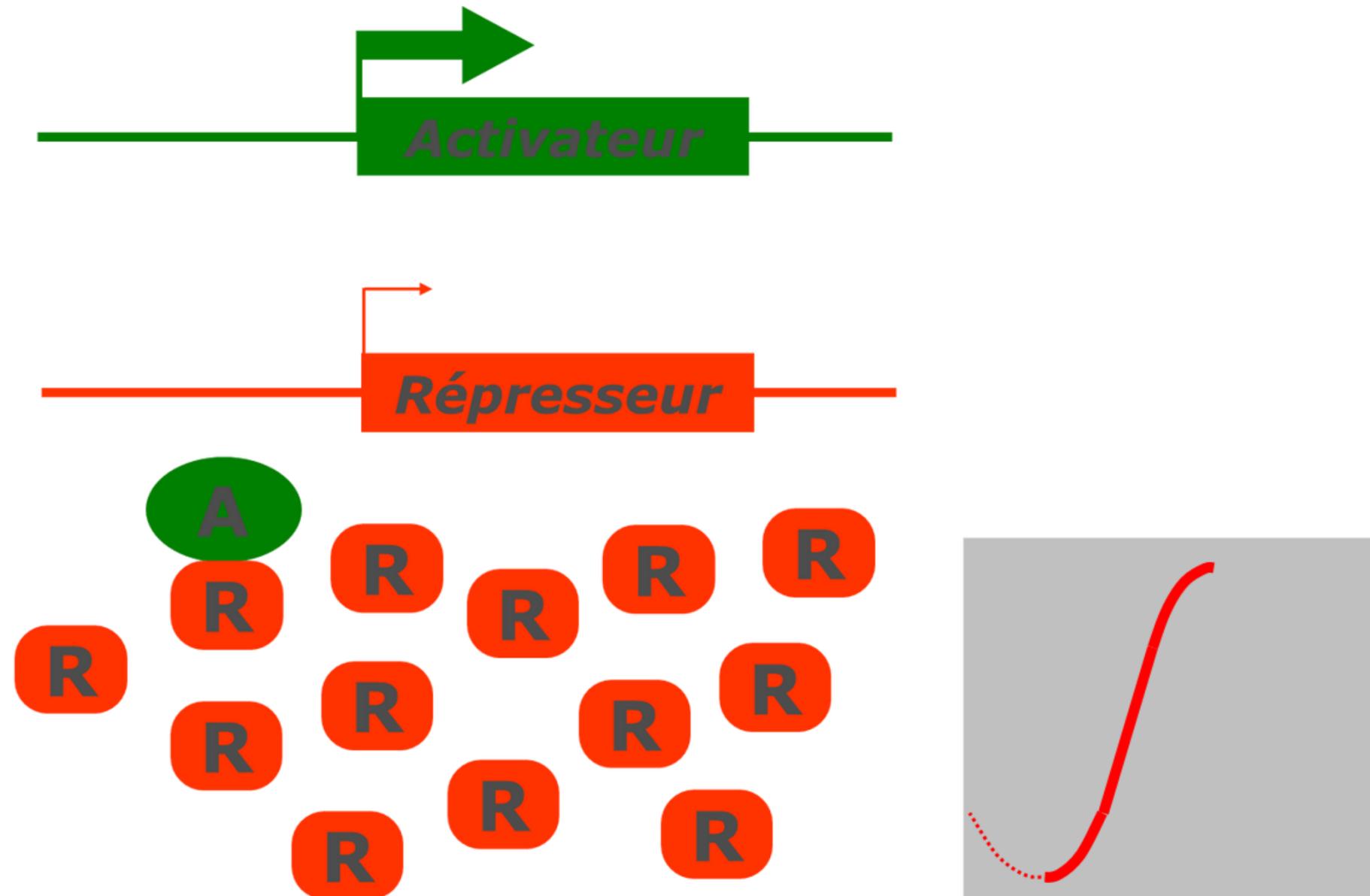
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



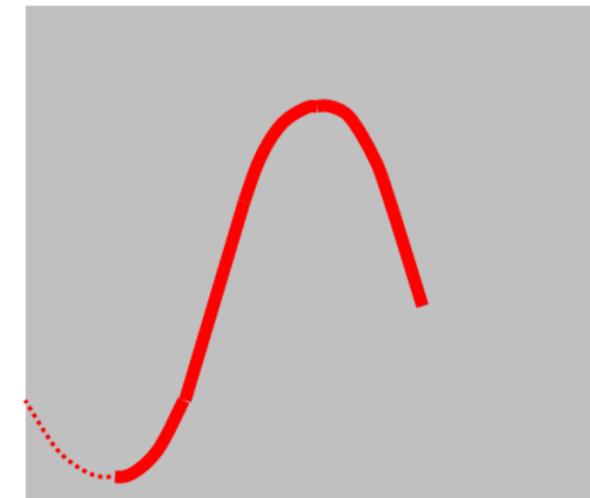
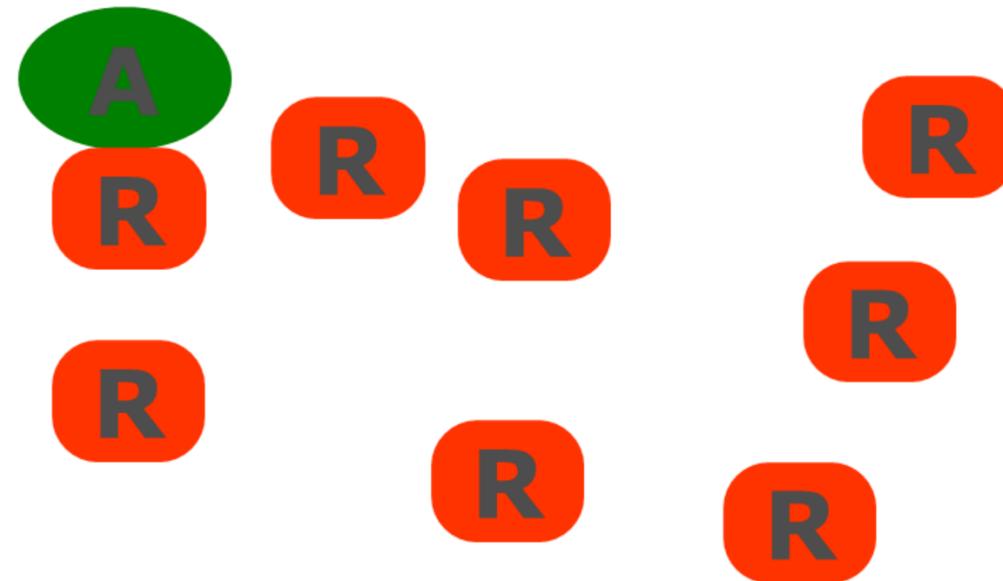
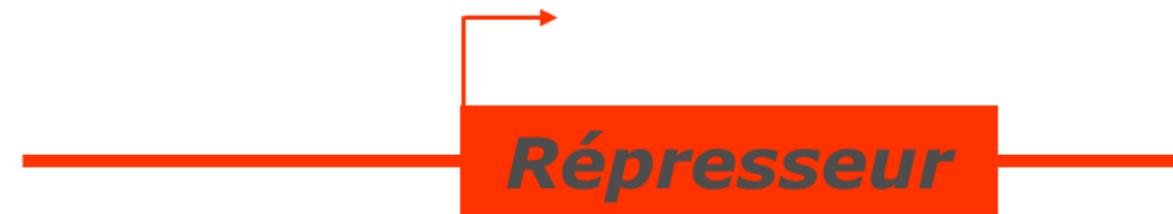
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



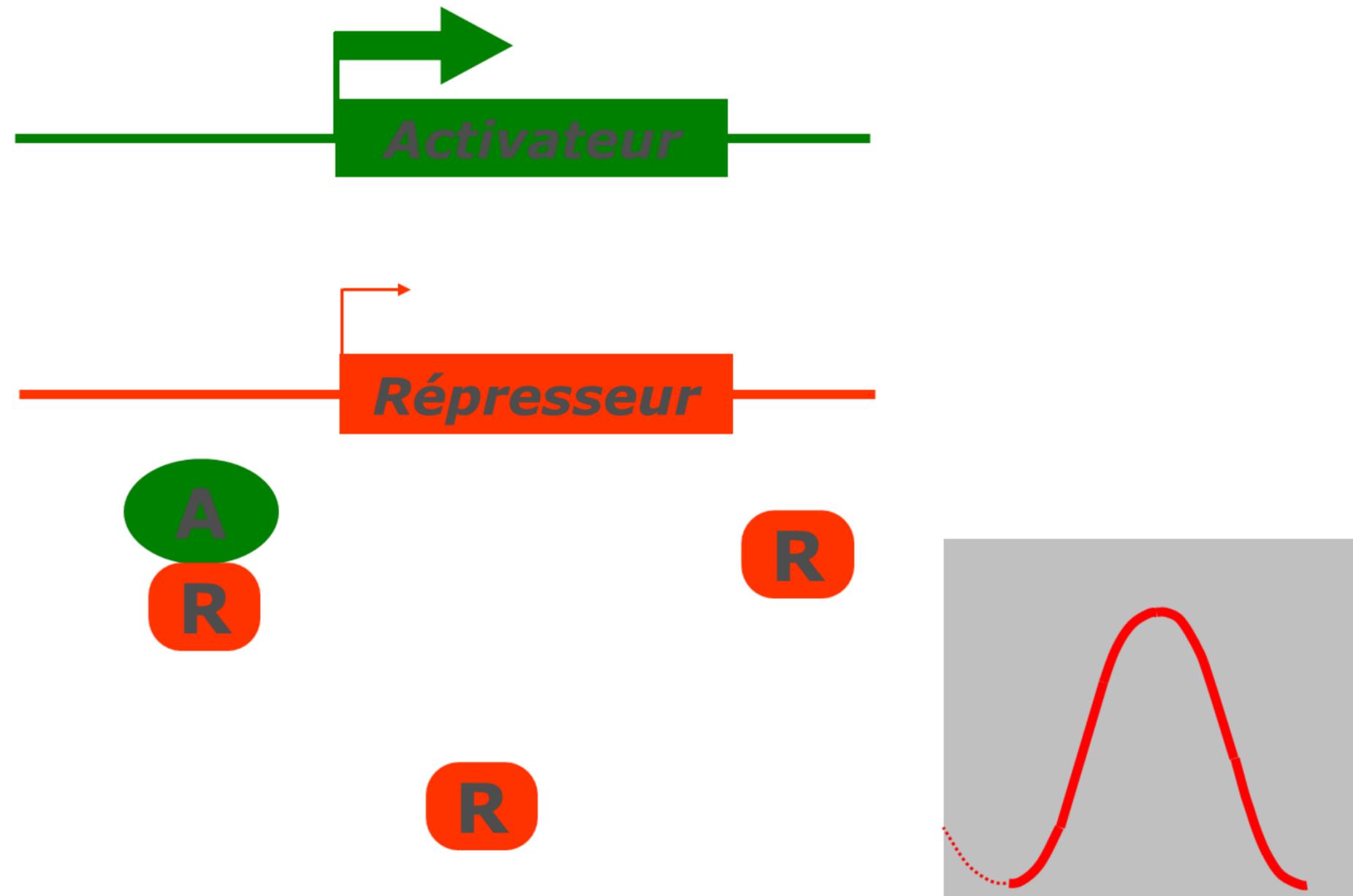
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



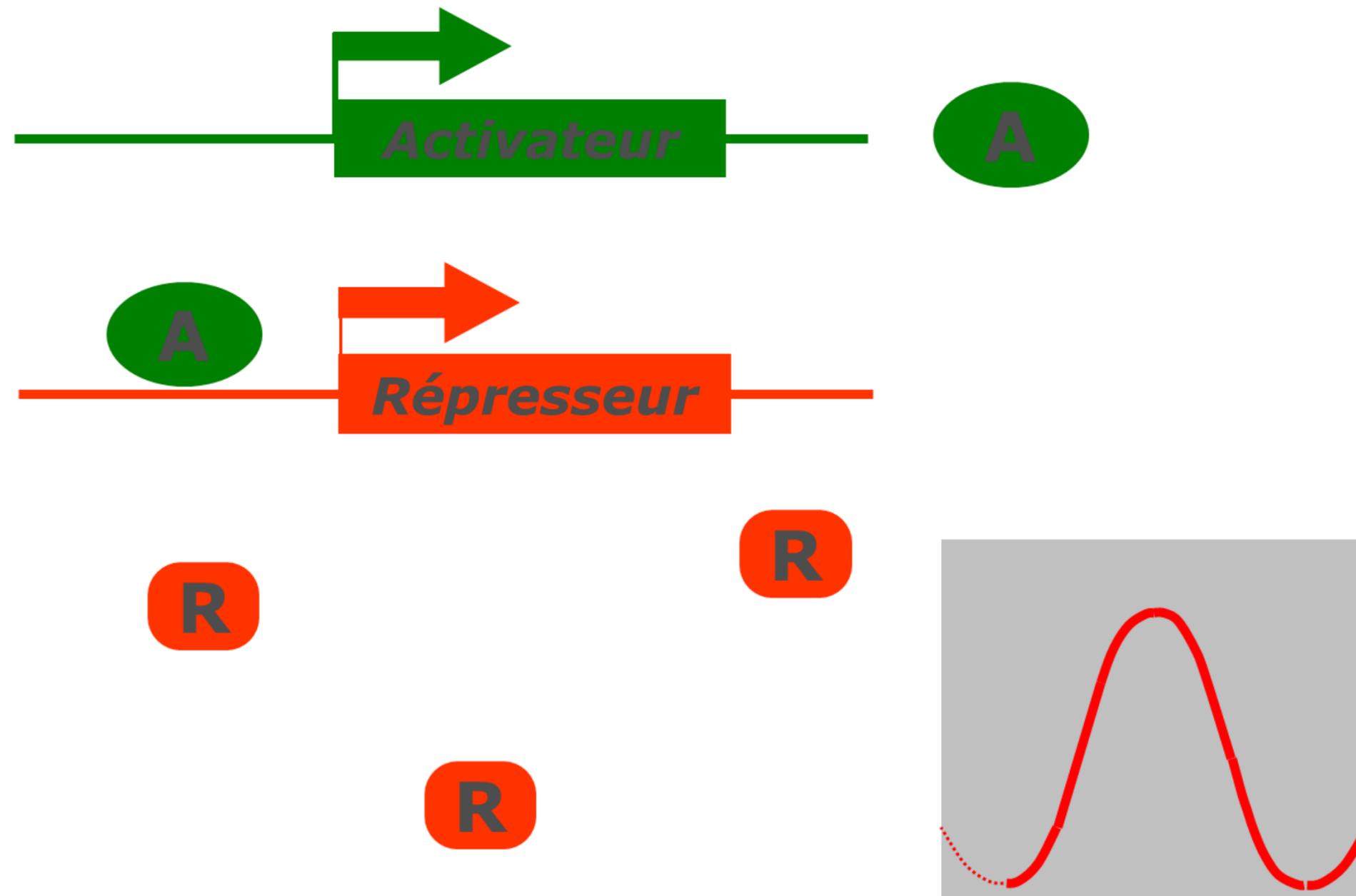
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



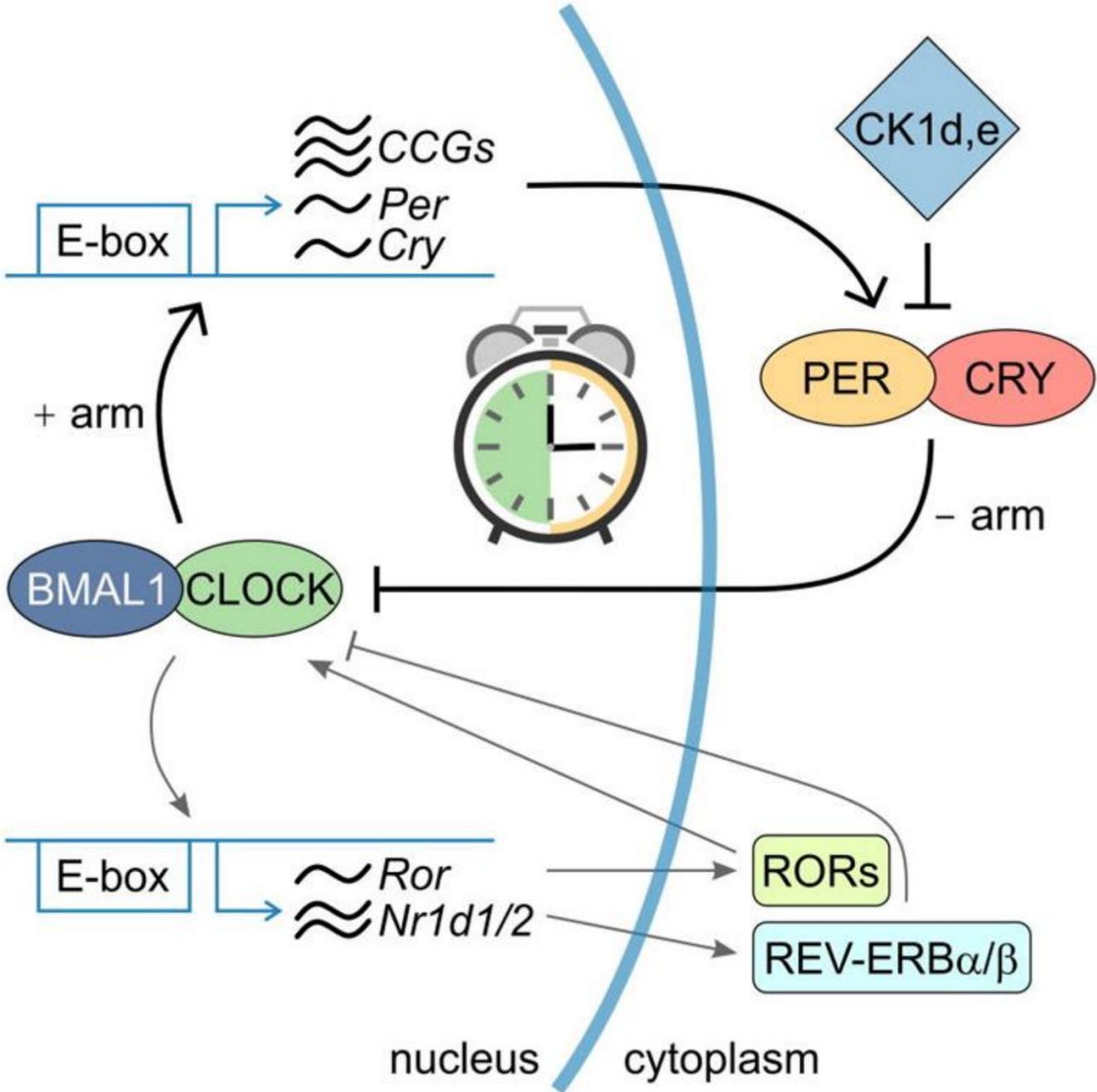
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



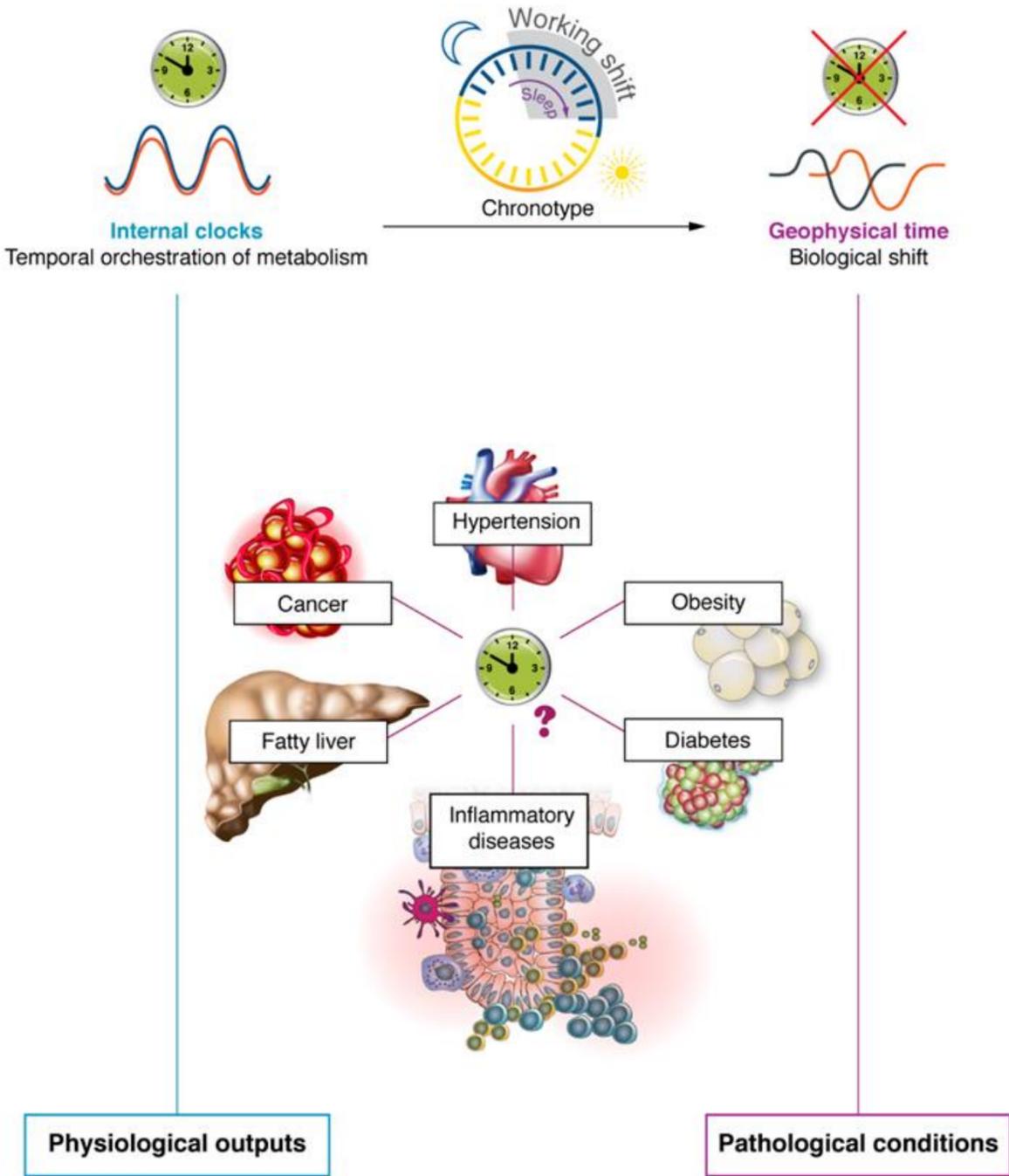
Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



Modèle moléculaire de l'oscillateur circadien des mammifères



Quelle est l'importance d'une horloge circadienne pour la physiologie ?



Conséquences pathologiques des perturbations du rythme

Travail de nuit

Maladies
cardiovasculaire
Syndrome métabolique
Infections
Cancers

....



Perturbations du sommeil

Night eating-syndrome
(hyperphagie, obésité,
sécrétion mélatonine perturbée...)
Apnée du sommeil

....



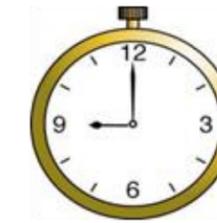
Jet- lag

Obésité
Troubles digestif
Maladies endocriniennes
Baisse des performances physiques

....



Sans gène "CLOCK" les souris deviennent obèses

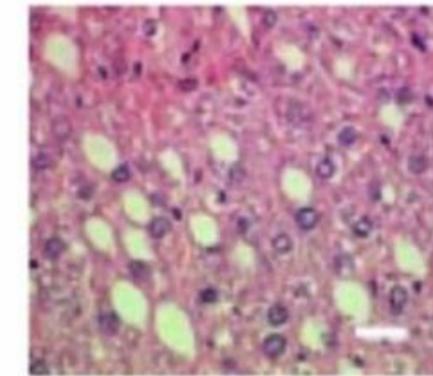
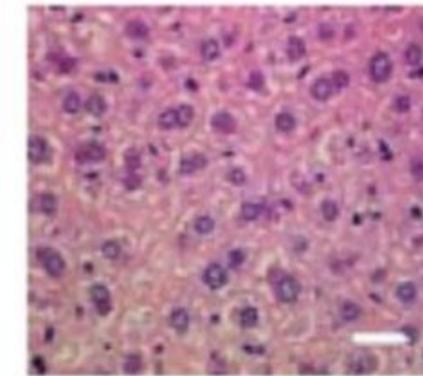


Contrôle

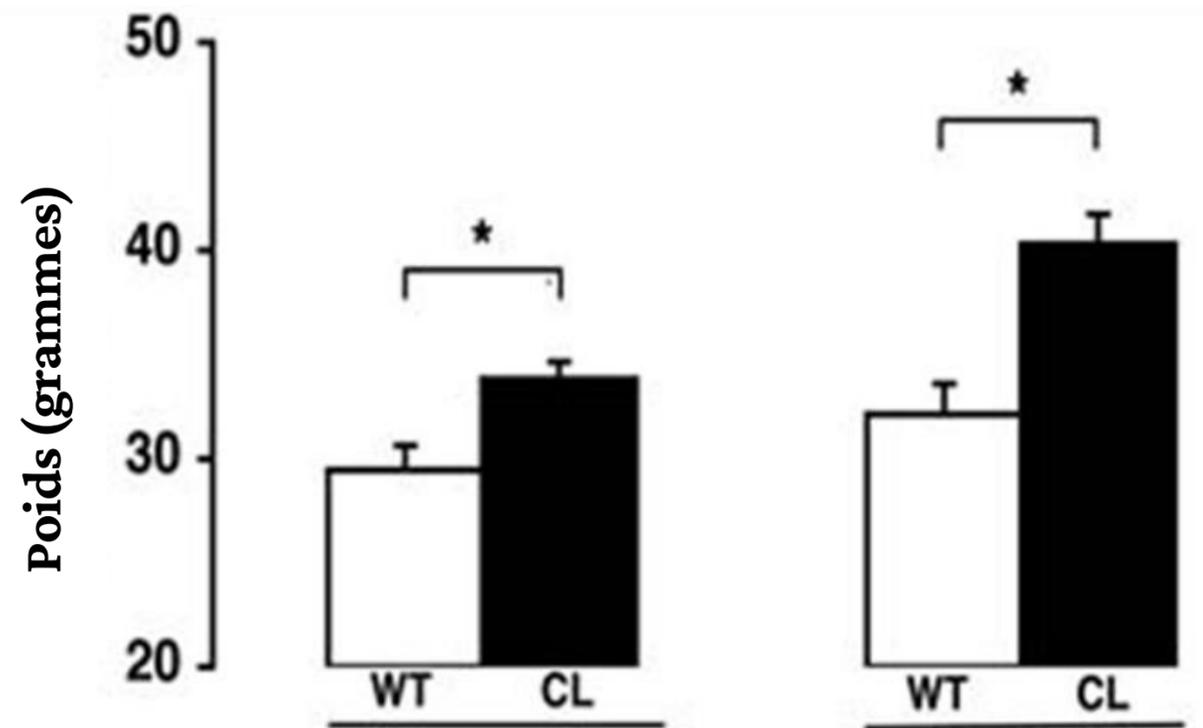


Clock mutant

Foie



Accumulation de gouttelettes lipidiques et de glycogène en absence du gène Clock

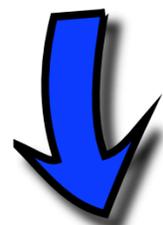


Alimentation normale

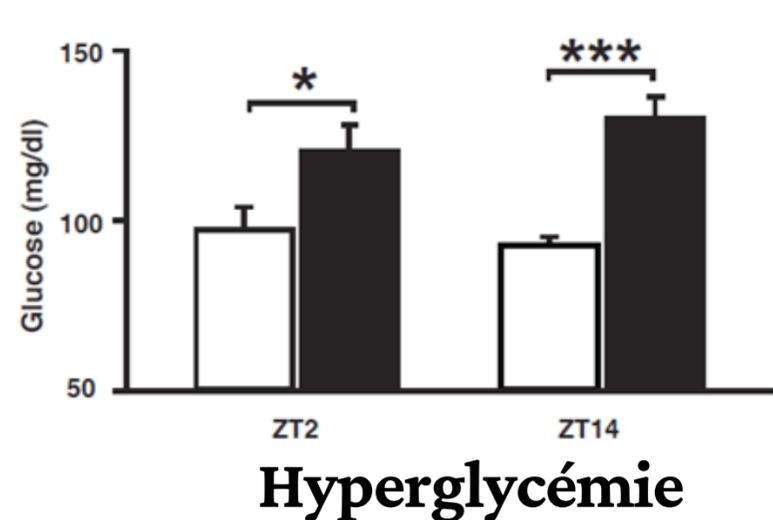
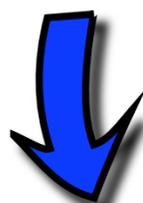
Alimentation riche en graisses

Les gènes de l'horloge sont indispensables au métabolisme

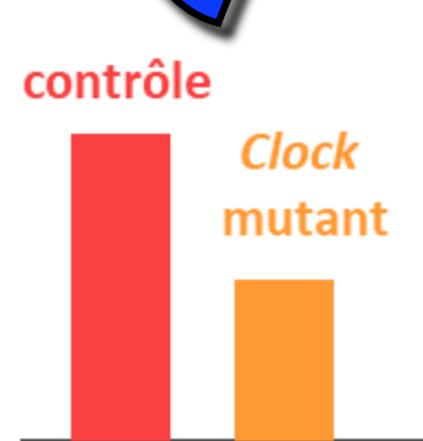
Suppression des gènes CLOCK et BMAL1 chez la souris



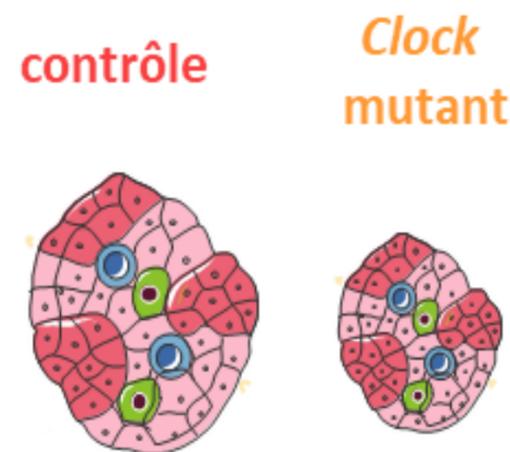
Phénotype diabétique



□ Contrôle
■ Mutant Clock



Baisse sécrétion insuline

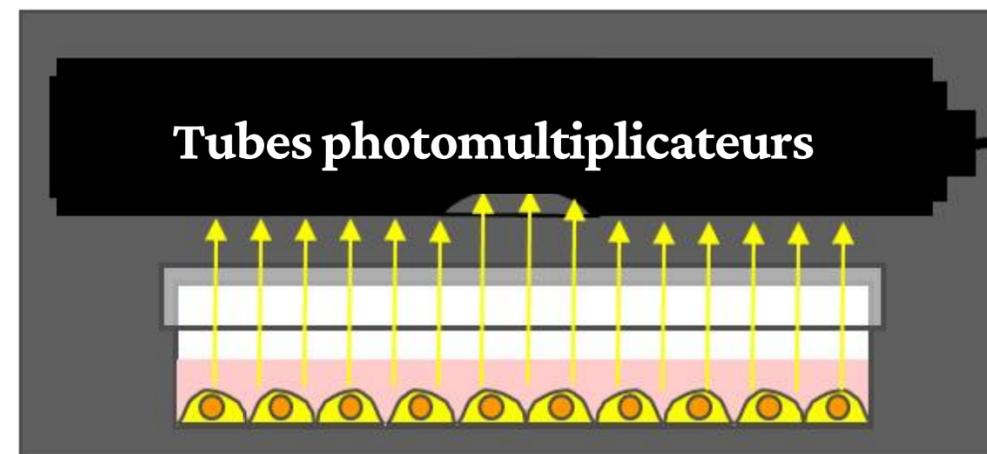
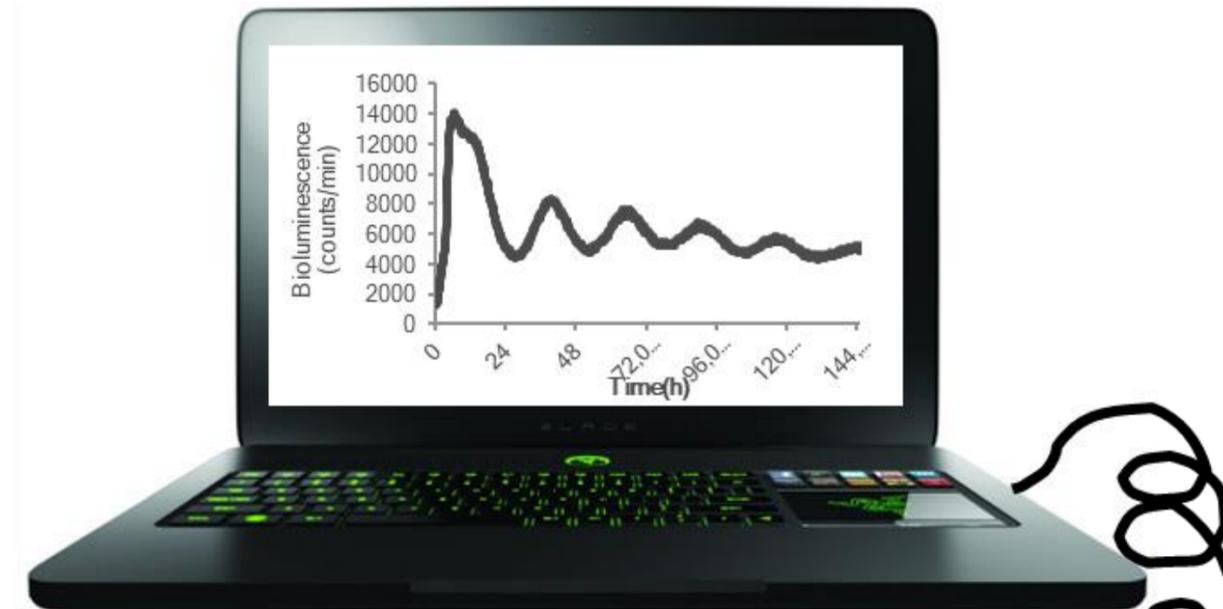


Diminution taille îlots

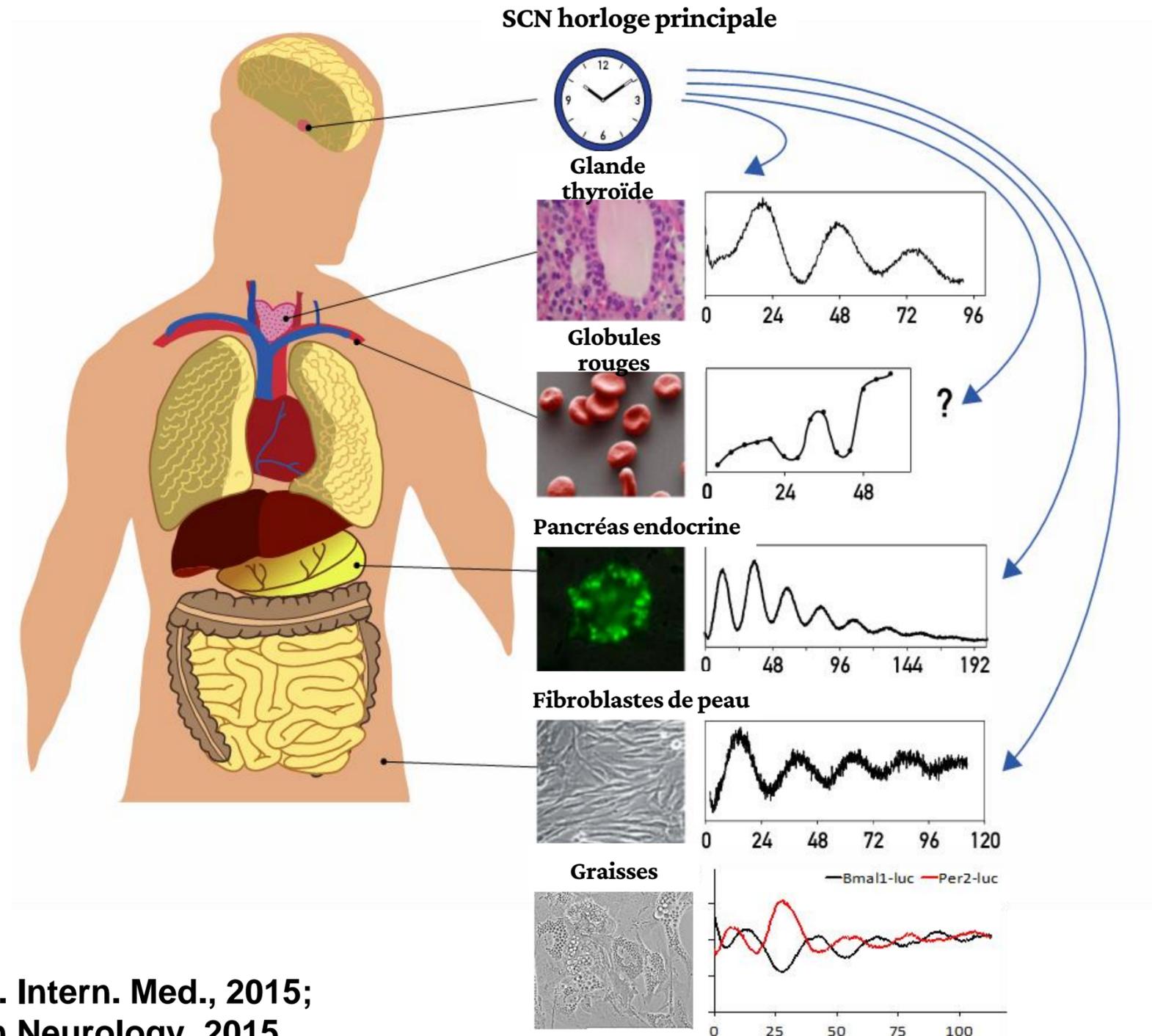
Observation des rythmes circadiens au laboratoire



Gène circadien fusionné au
gène de la luciférase

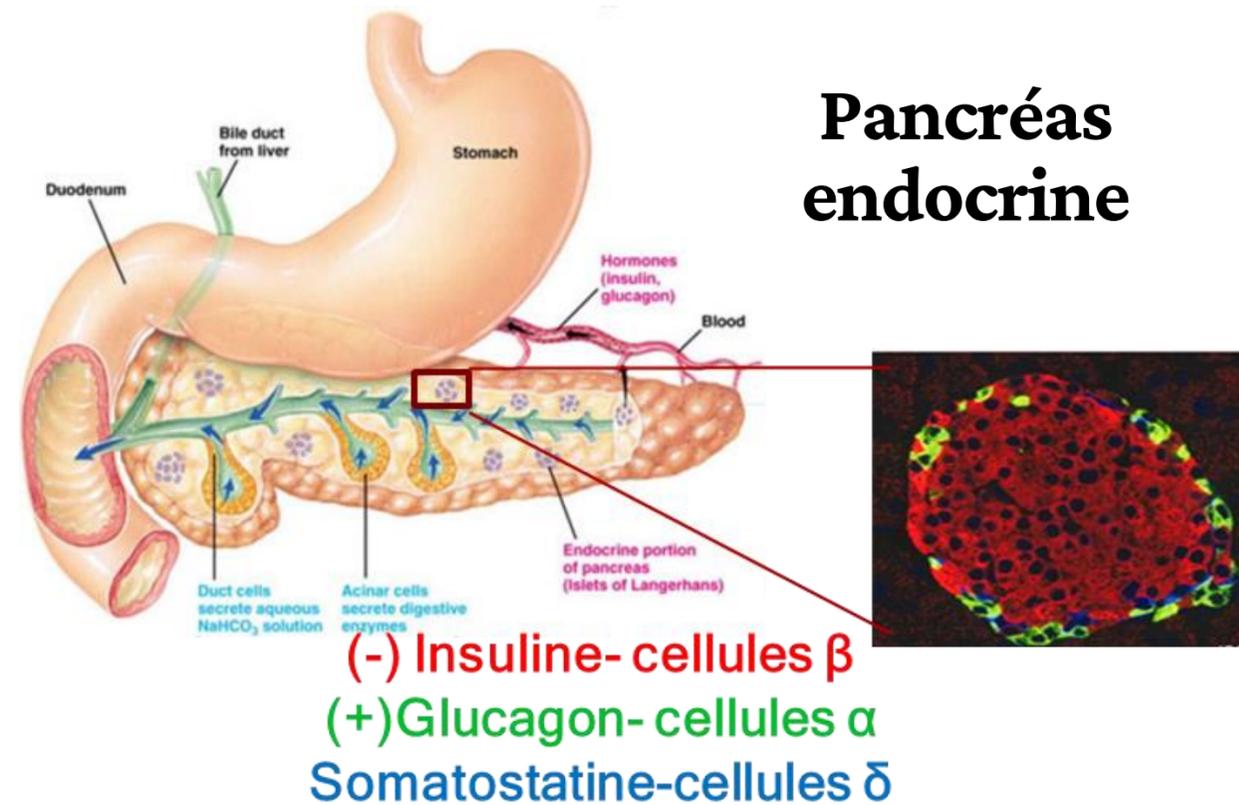


Le rythme circadien dans différents types de cellules humaines



Adapted from Dibner and Schibler, *J. Intern. Med.*, 2015;
Saini, Brown and Dibner, *Frontiers in Neurology*, 2015

Deux défauts métaboliques impliqués dans le développement du diabète de type 2

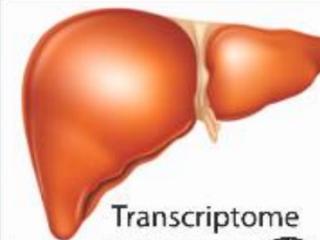


1- Diminution de la production d'insuline

2- Diminution de la sensibilité à l'insuline

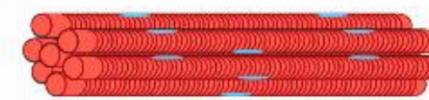
Tissus métaboliques

Foie



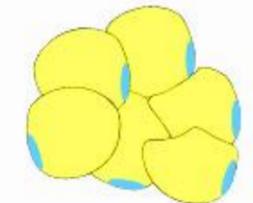
Transcriptome
Proteome
Lipidome
Enzyme kinetics

Muscles squelettiques



Transcriptome
Proteome
Lipidome
Enzyme kinetics

Graisses

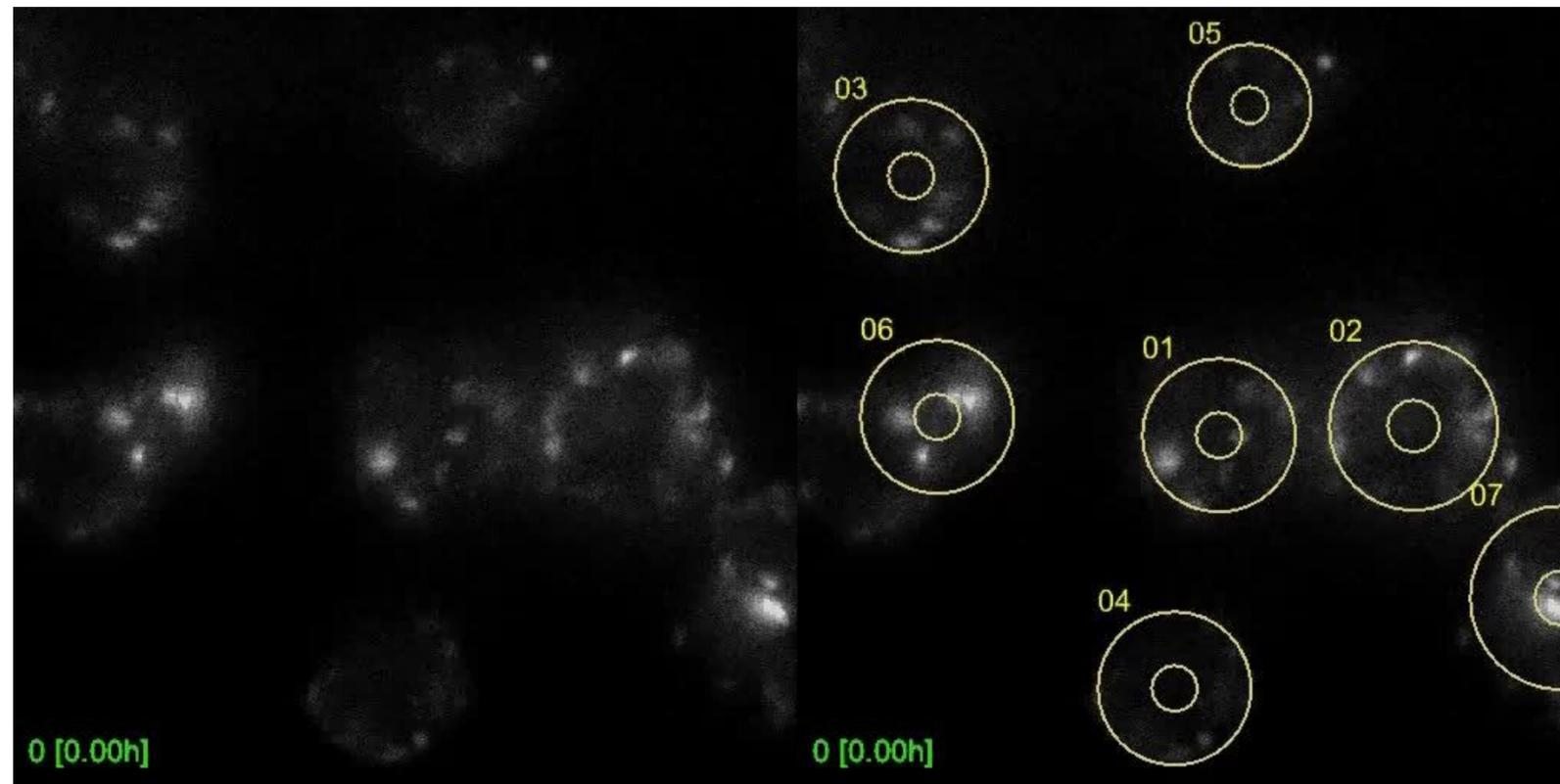
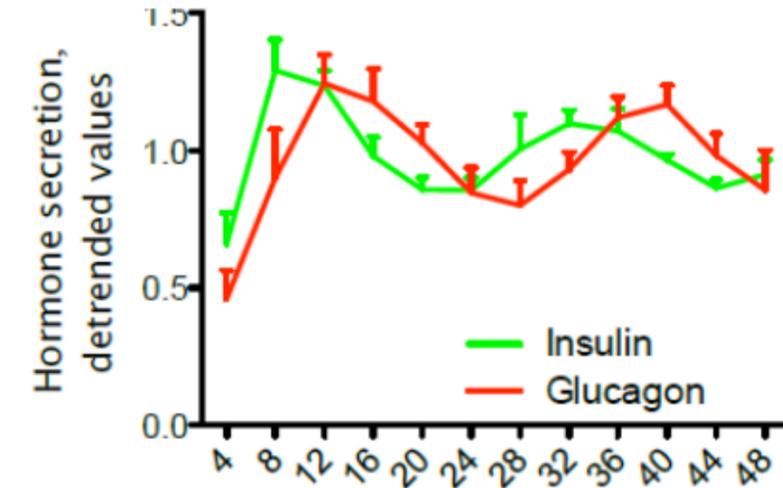
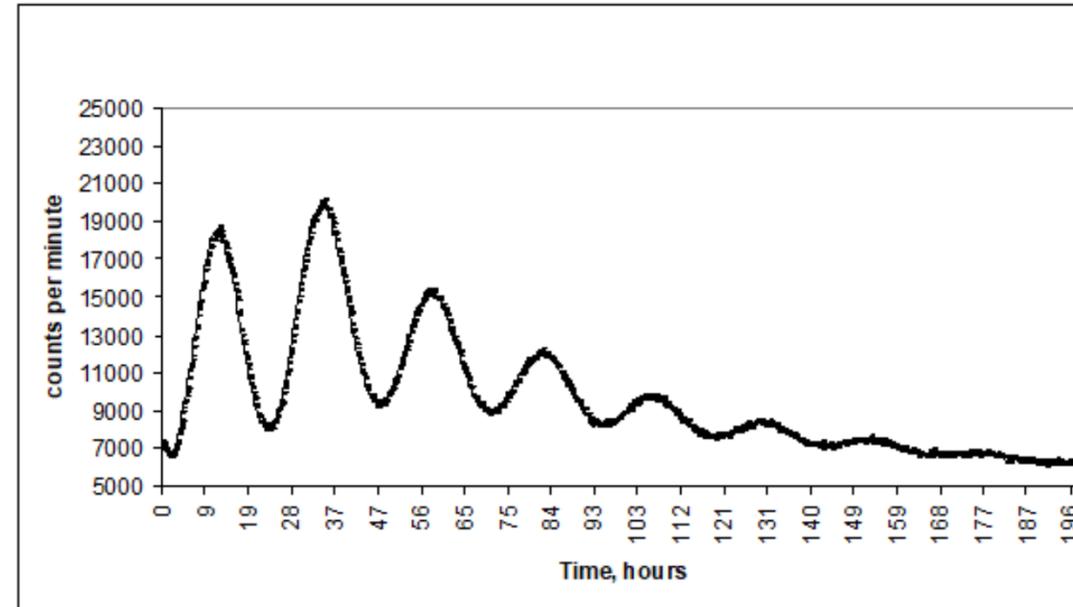


Transcriptome
Proteome
Lipidome
Enzyme kinetics

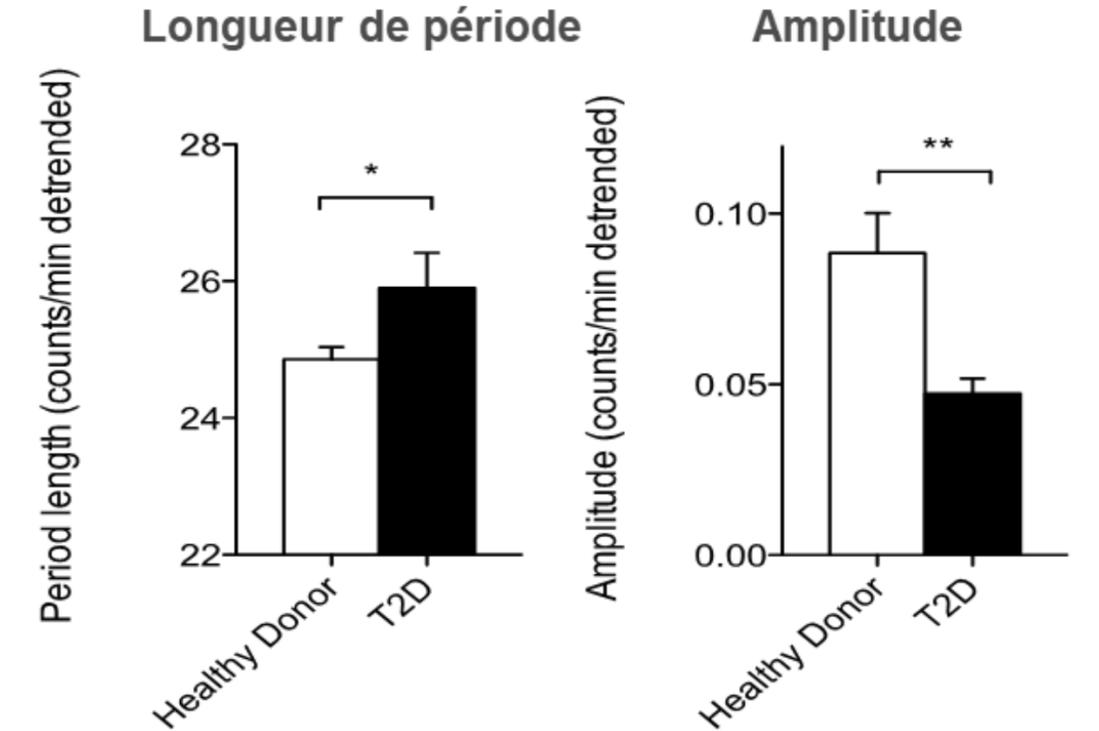
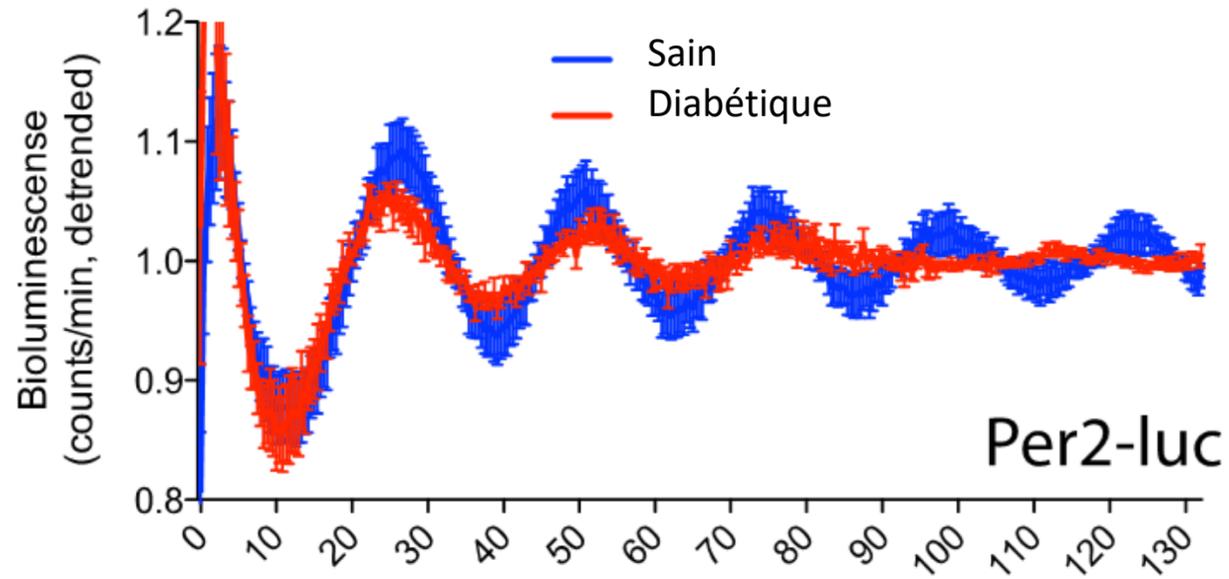
Horloge autonome dans les îlots du pancréas



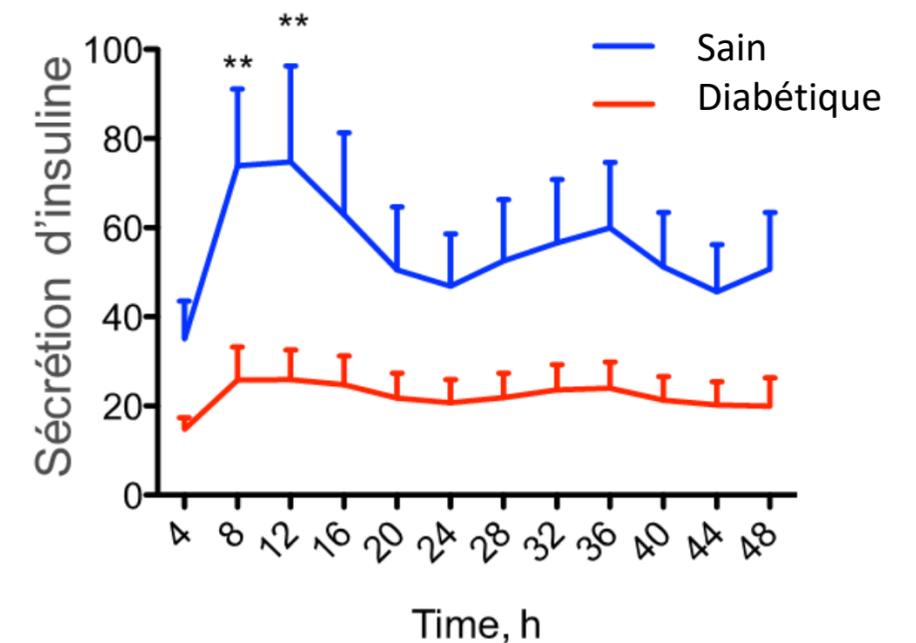
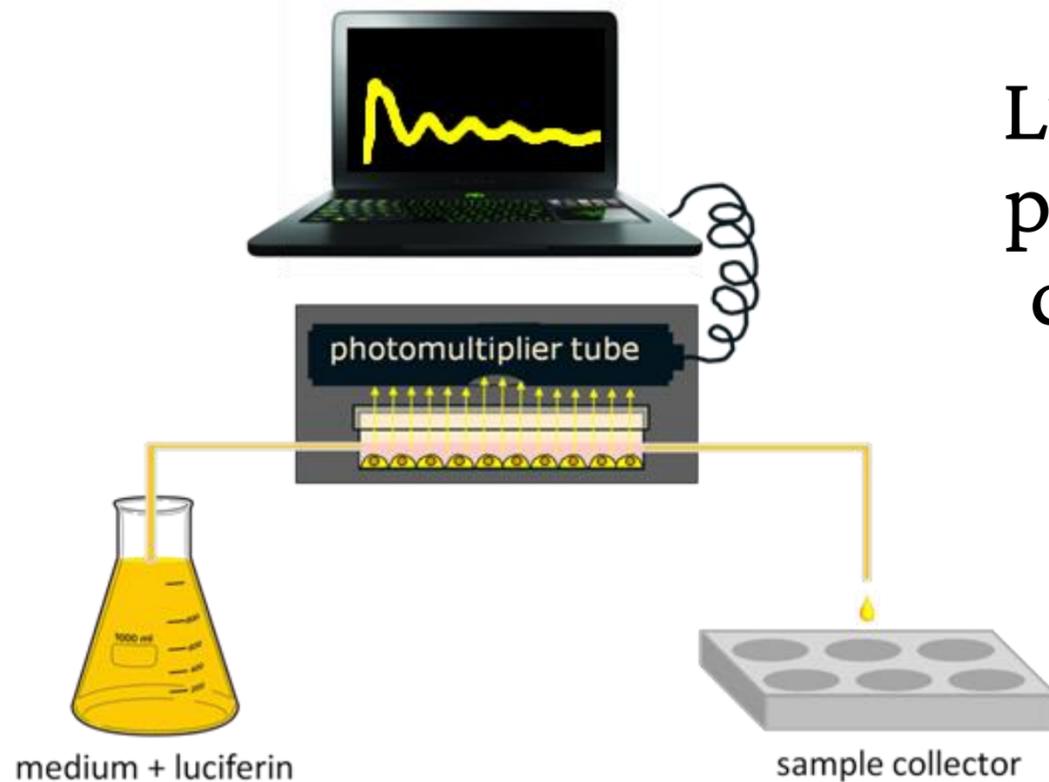
β -cell (insuline)
 α -cell (glucagon)



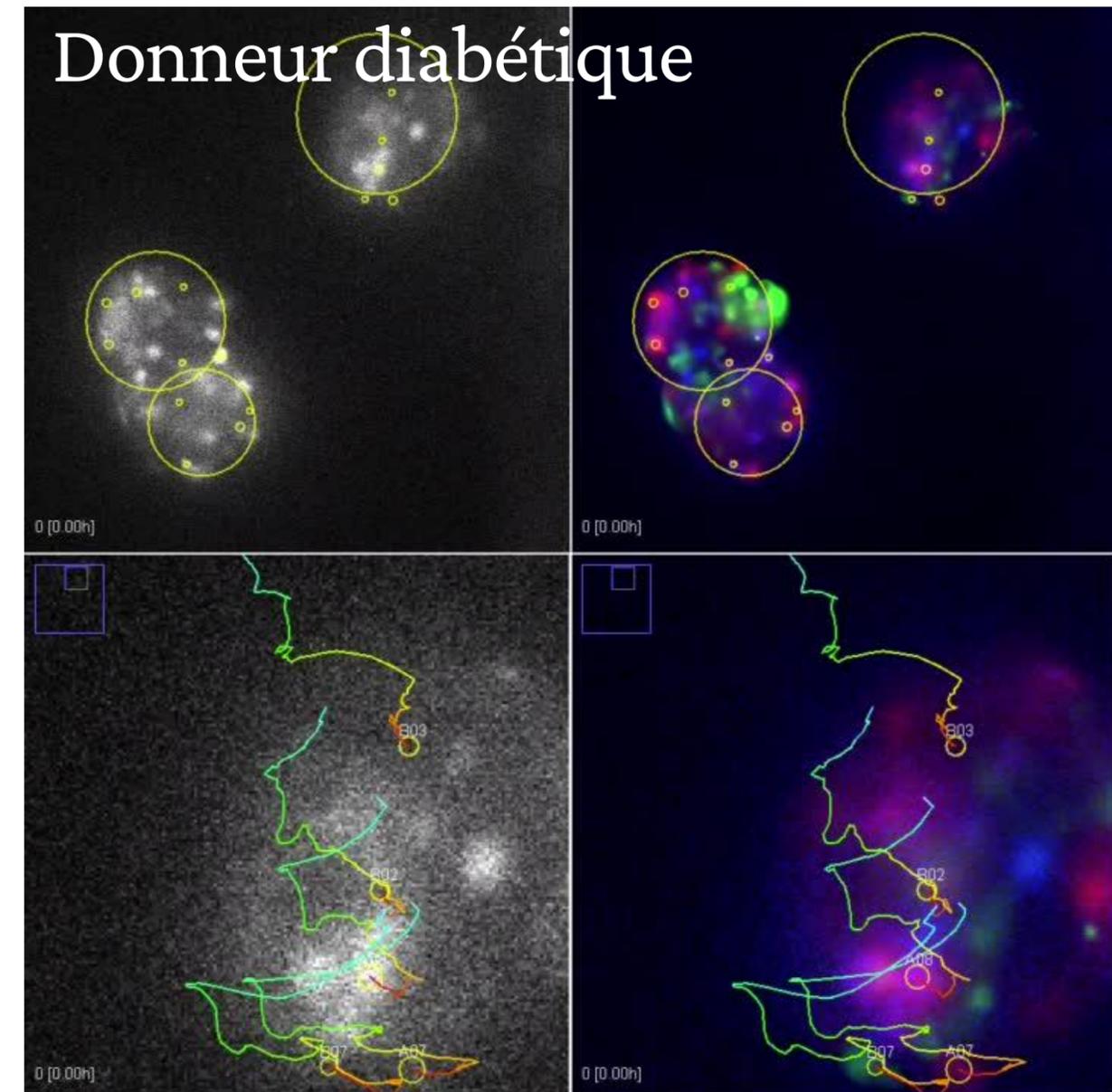
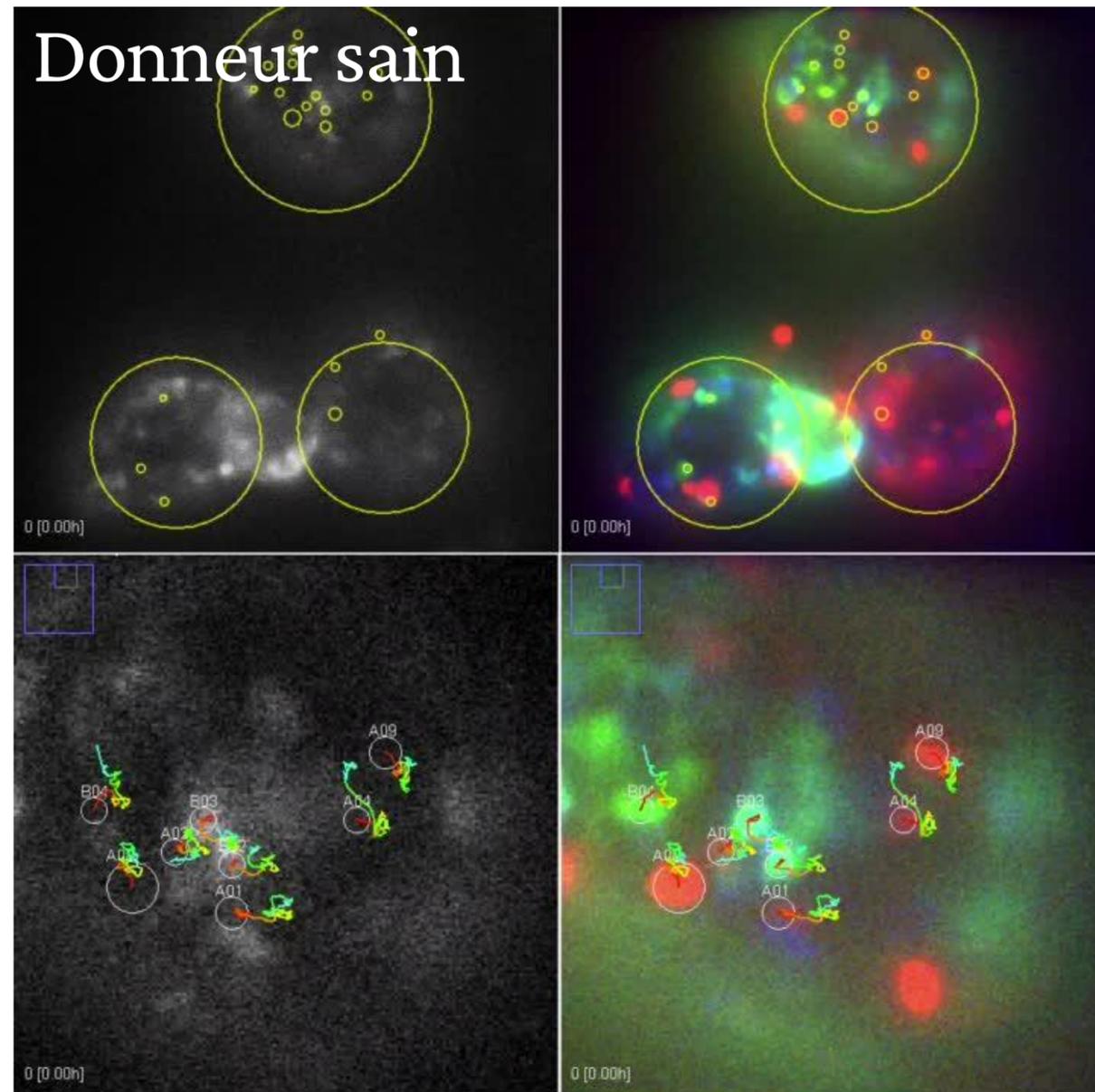
L'horloge dans les îlots pancréatiques des patients diabétiques



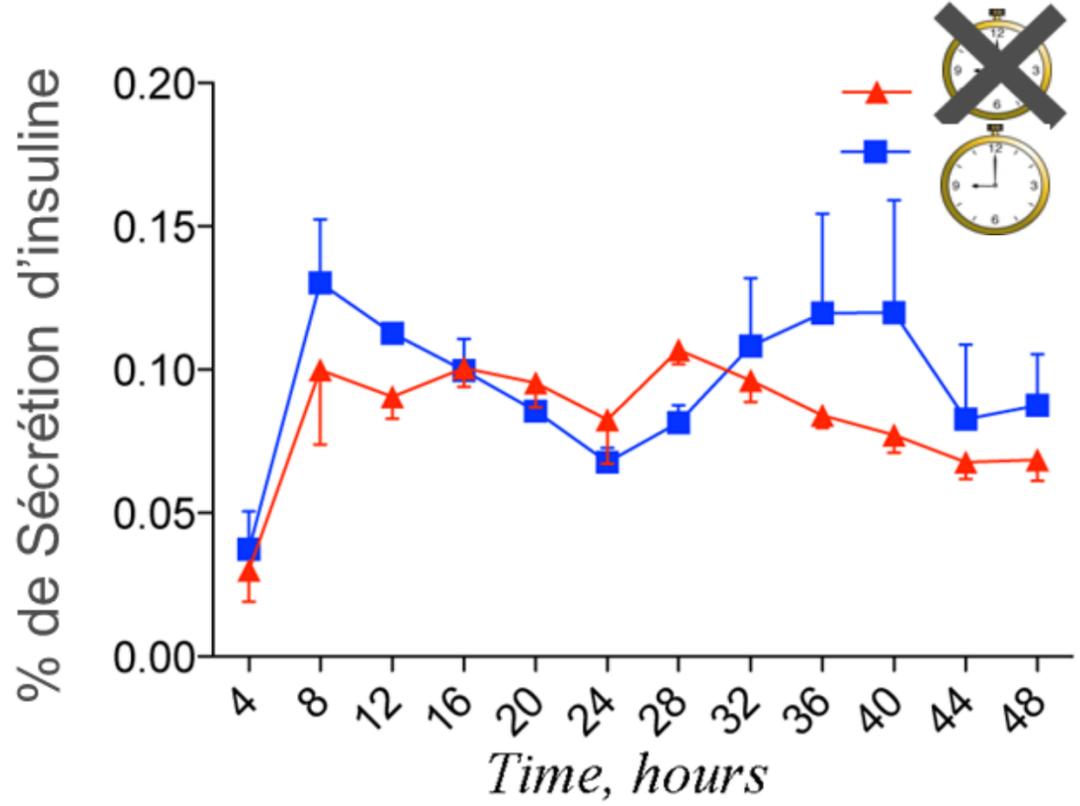
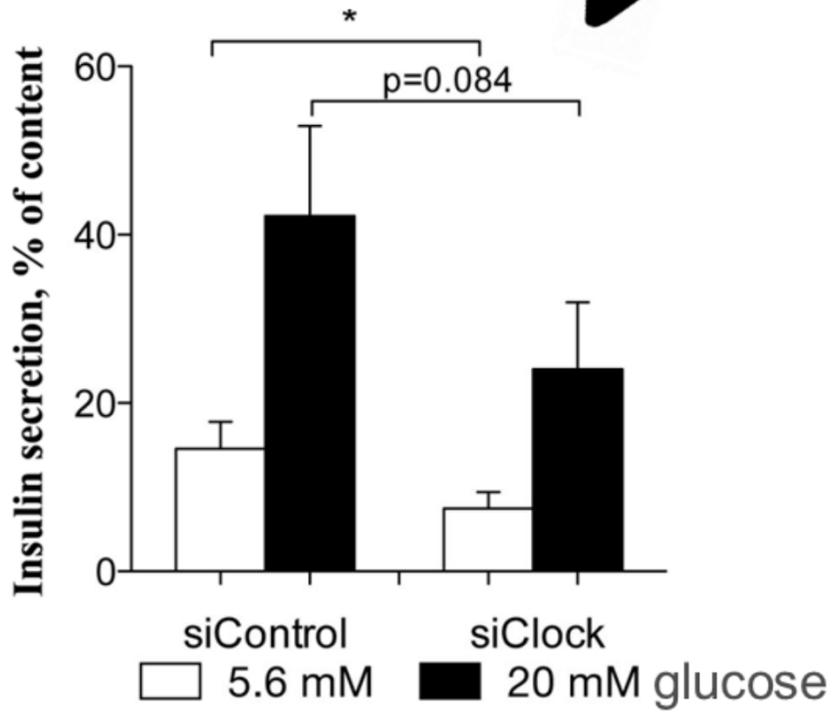
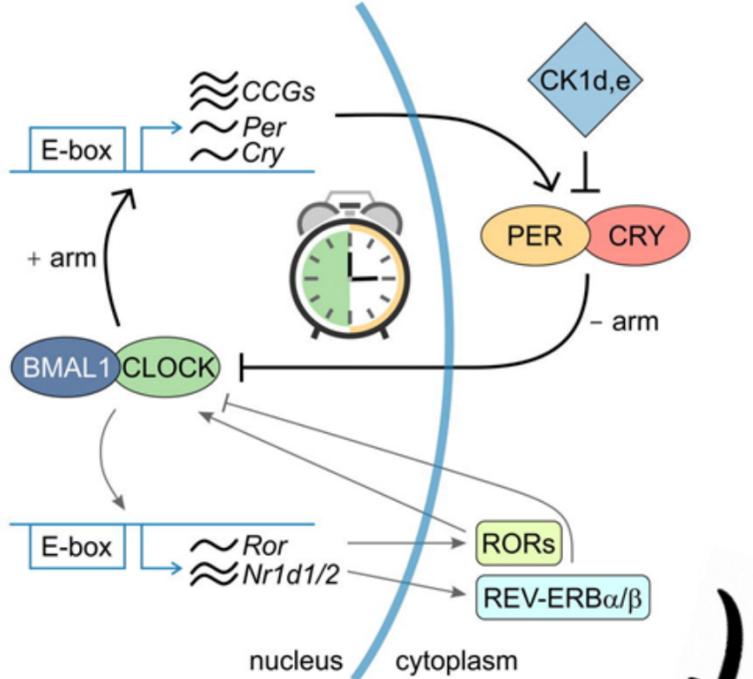
L'horloge circadienne est probablement impliquée dans la pathogenèse du diabète de type 2.



La perturbation des horloges cellulaires dans les îlots pancréatiques des patients diabétiques

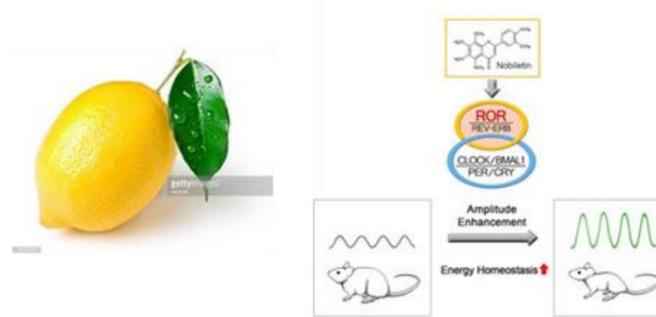


Horloge non-fonctionnelle dans les îlots humains : diminution de la sécrétion d'insuline

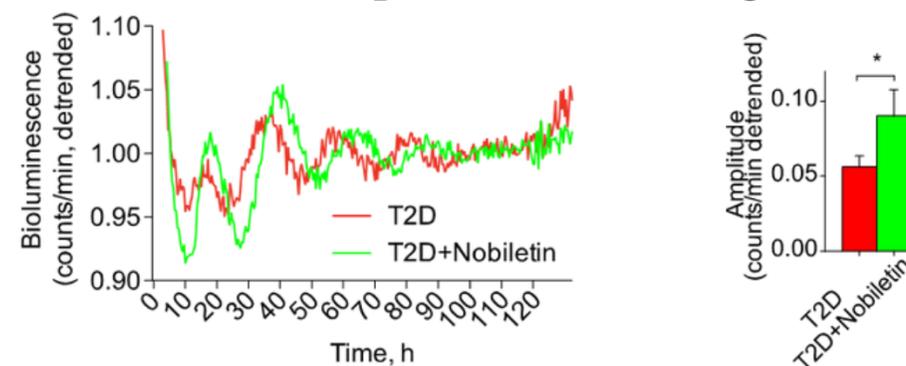


Le modulateur d'horloge "Nobiletine" améliore les oscillations des îlots humains diabétiques et augmente la sécrétion d'insuline de ces îlots

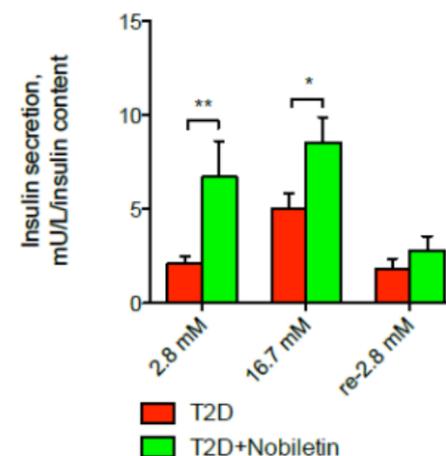
Nobiletine



La Nobiletine améliore l'amplitude de l'horloge des îlots diabétiques



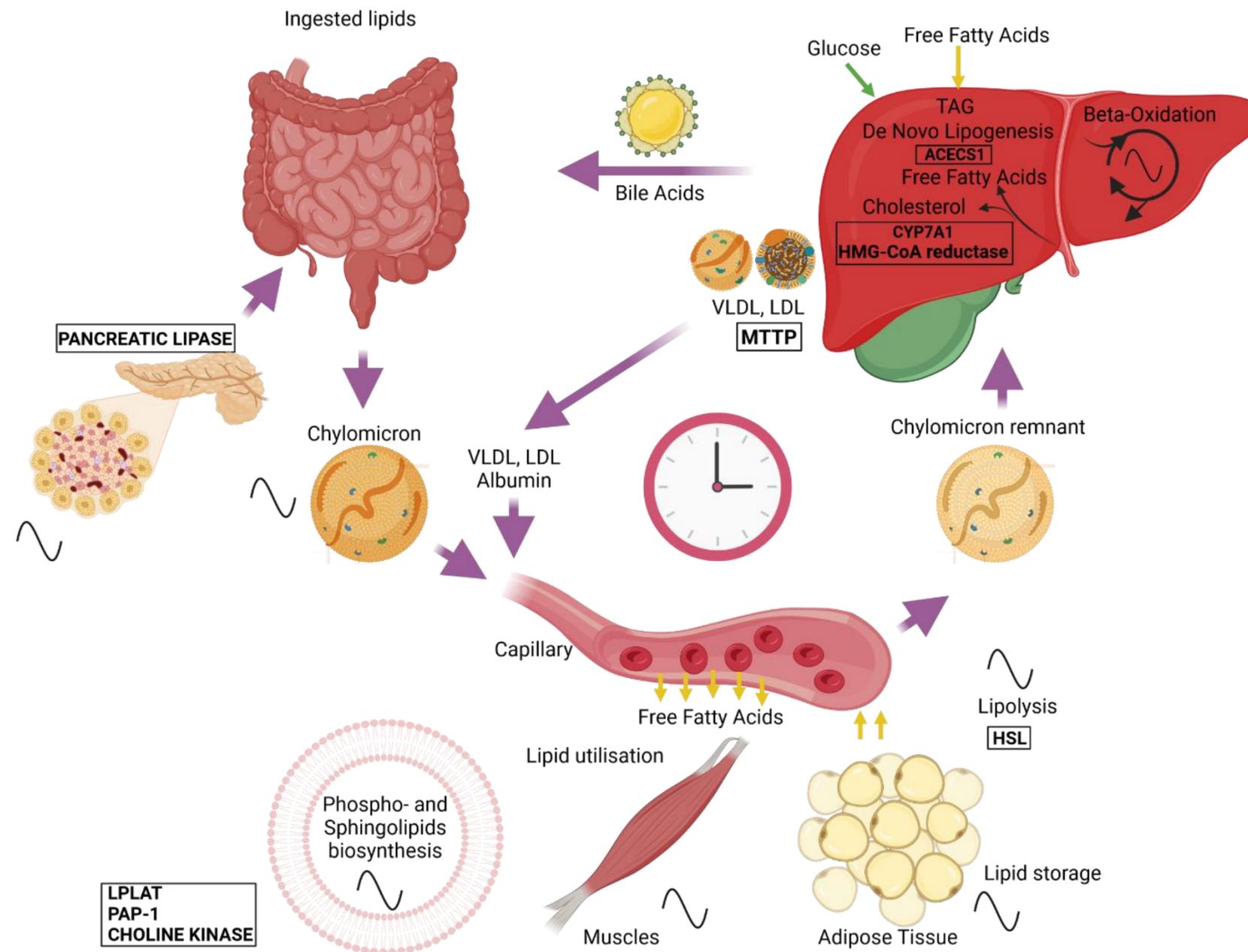
La Nobiletine induit une meilleure sécrétion d'insuline



Conclusion 1

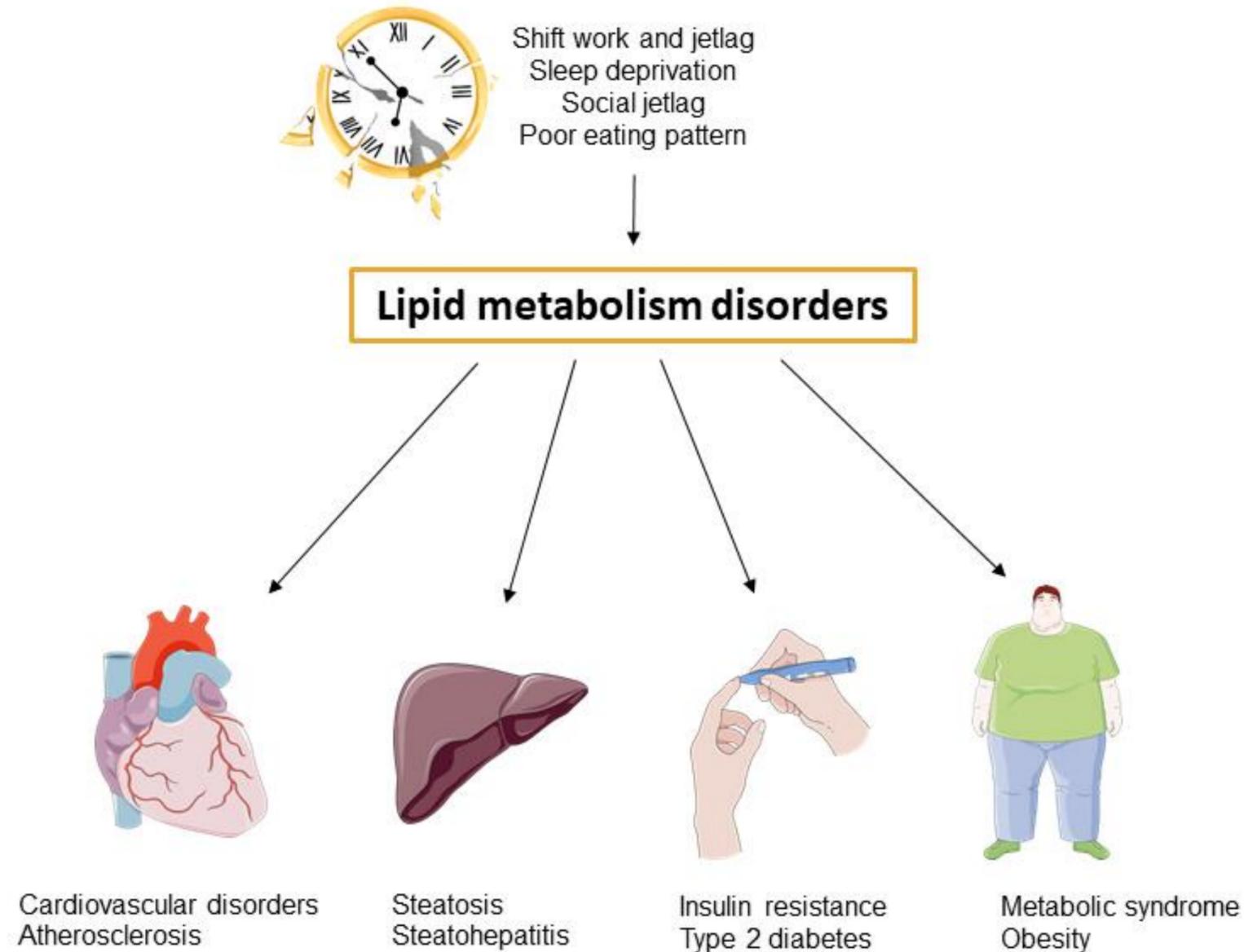
Les horloges circadiennes perturbées sont associées aux perturbations du métabolisme glucidique chez les patients diabétiques de type 2

Les horloges circadiennes contrôlent les différentes étapes du métabolisme lipidique



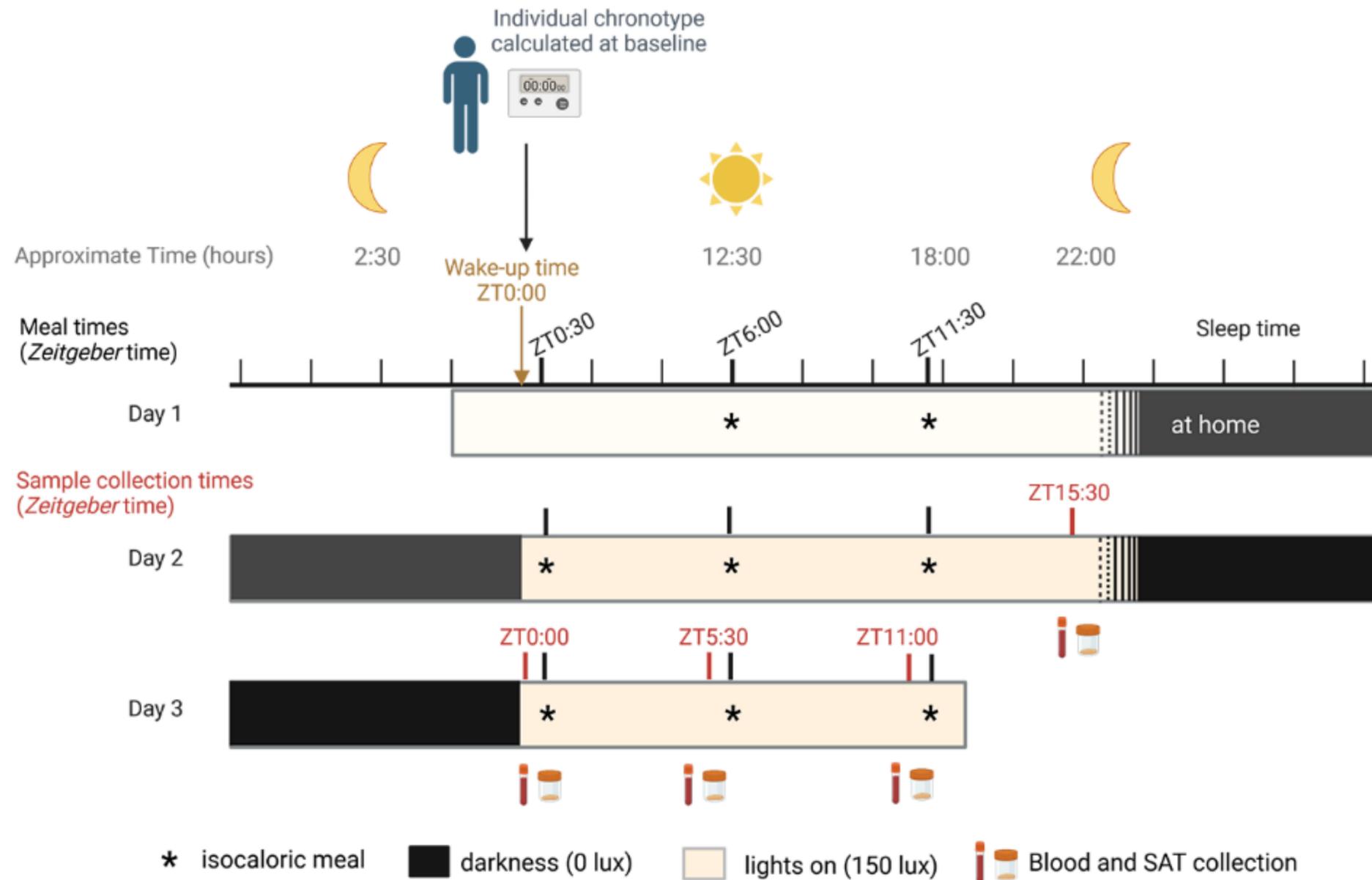
Adapted from Petrenko, Sinturel, Riezman and Dibner, Progress in Lipid Research (2023)

Les rôles de l'horloge circadienne dans le métabolisme lipidique des personnes diabétiques



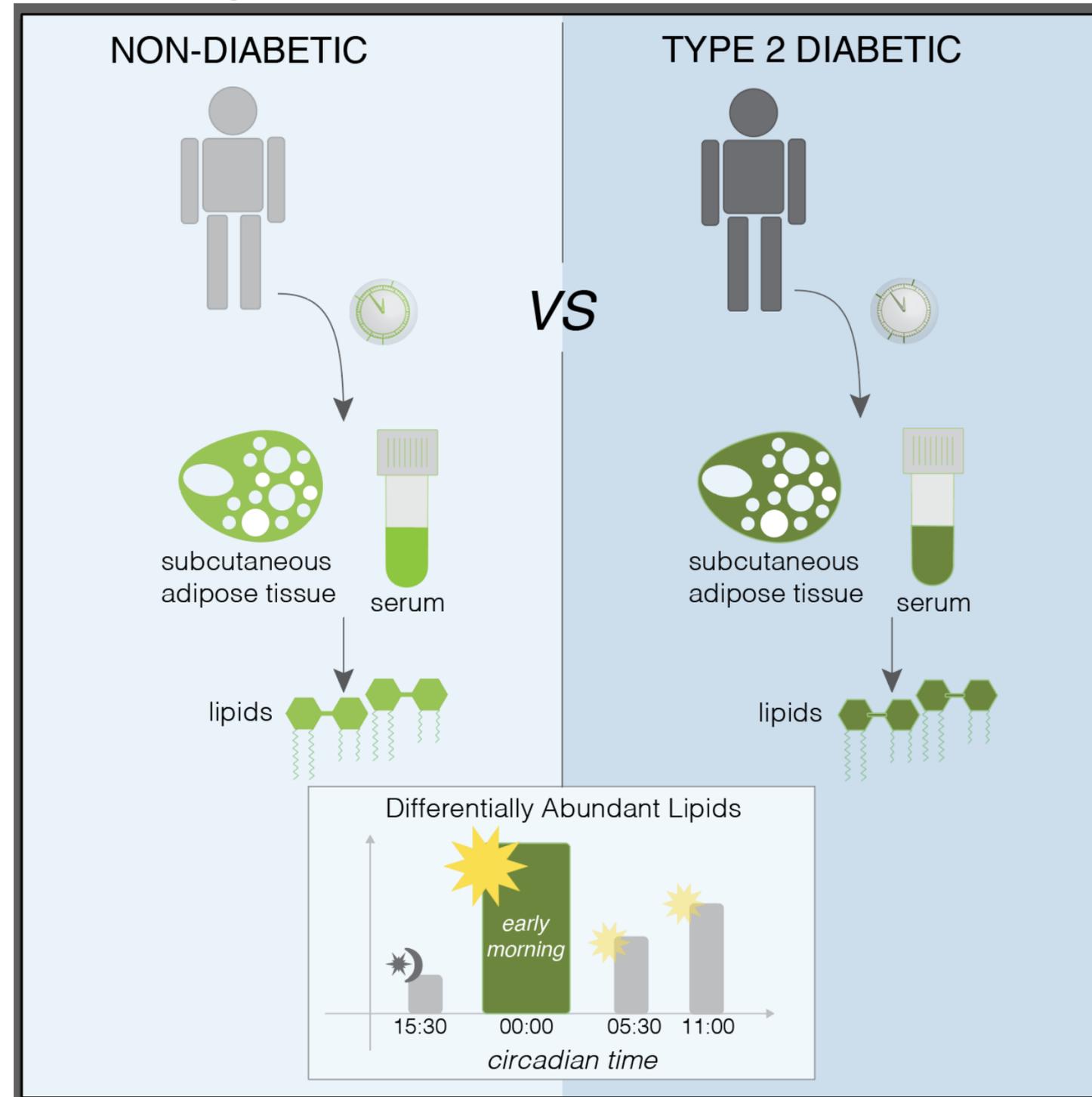
Wefers, et al. PNAS (2018); Harmsen, et al. FasebJ (2021);
Petrenko, V., Sinturel, F., et al. PLoS Biol (2022); Sinturel,
Spaleniak and Dibner, JMB 2021

Les changements du métabolisme lipidique au cours du temps sont associés à l'obésité et au diabète



Sinturel et al., Cell Reports Medicine, accepted
 Collaboration with DJ Stenvers, A. Kalsbeek & P. H. Bisschop,
 Amsterdam UMC

L'organisation circadienne des lipides est perturbée dans le sang et dans les graisses des patients diabétiques



Conclusion 2

Les horloges circadiennes perturbées sont associées aux perturbations du métabolisme des lipides chez les patients diabétiques de type 2

Conclusions et perspectives



- La physiologie et le comportement des organismes sensibles à la lumière oscillent avec une période d'environ 24h.
- Les horloges circadiennes sont toutes basées sur les mêmes composants moléculaires dans les cellules du corps humain.
- Suivre l'expression de gènes circadiens grâce à la bioluminescence de la luciférase dans des cellules en culture est un formidable outil pour étudier les horloges circadiennes moléculaires chez l'homme.
- Une horloge fonctionnelle est essentielle au métabolisme.
- Quand l'horloge circadienne pancréatique est dérégulée, la fonction du pancréas endocrine est perturbée, débouchant sur un diabète chez les rongeurs, et aussi chez l'homme.

