

UMR 1048 (I2MC) Equipe 3

Philippe Valet

**Sécrétions adipocytaires
obésités et pathologies associées**



Inserm U 1048 - I2MC-CHU de Ranguel
1, avenue Jean Poulhès
BP 84225
31432 Toulouse cedex 4 - France
Tel. +33 (0)5 61 32 56 34
Fax : +33 (0)5 61 32 56 23
E-Mail : philippe.valet@inserm.fr
<http://adipolab.weebly.com>

Inserm

Délégation régionale

Midi-Pyrénées, Limousin

Cette équipe de recherche fait partie de l'unité Inserm 1048 mixte avec l'université Paul Sabatier et le CNRS (I2MR ou Institut de médecine moléculaire de Ranguel).

Objectif scientifique

L'équipe s'intéresse au contrôle humoral et/ou nutritionnel des sécrétions adipocytaires et leur implication dans les dysrégulations métaboliques associées à l'obésité (diabète, maladies rares, le cancer, la fragilité). Les maladies métaboliques sont le résultat d'un dérèglement de l'utilisation des sources d'énergie par la cellule. Les conditions de fonctionnement des tissus/organes peuvent être profondément altérées dans des situations d'adaptation physiologique (surcharge pondérale), de perte de fonctionnalité (insulino-résistance, inflammation de bas bruit, fragilité) ou pathologiques (obésité, diabète, stéatose). Chacun des tissus clefs de l'homéostasie énergétique (tissu adipeux, foie, muscle) sécrète des molécules bioactives (adipokines, hépatokines, myokines?) capables d'agir de façon locale ou systémique.

Nous avons mis en place plusieurs modèles d'obésité chez la souris (d'origine alimentaire, chimique, génétique ou transgénique) affichant différents degrés de résistance à l'insuline ou de diabète de type II et permettant une analyse complète de ces maladies. Nous avons développé des approches complémentaires de biologie cellulaire utilisant des lignées cellulaires murines et humaines et de culture d'explants de tissus humains. Notre expérience aussi bien dans le domaine du métabolisme énergétique adipocytaire et myocytaire que de l'étude des adipokines nous a permis d'identifier des molécules sécrétées inédites (l'apeline, certaines alarmines?) et d'étudier leurs rôles et régulations physiopathologiques. Nous explorons également des voies originales de recherche de dysfonctionnements métaboliques: (i) les altérations fonctionnelles du tissu adipeux dans des maladies rares comme les syndromes de Prader-Willi, Noonan ou encore Leopard, (ii) les altérations du métabolisme cardiaque chez les sujets obèses souffrant de cardiopathie, ou encore (iii) l'influence des adipokines sur le métabolisme de la cellule tumorale dans le maintien et la progression du cancer

Retombées attendues en santé

Notre objectif est de mieux comprendre le rôle des tissus adipeux dans le développement de pathologies associées à l'obésité (diabète, maladies cardiaques et du tractus digestif, cancer). Pour ce faire, nous étudions les sécrétions adipocytaires, principal lien entre les tissus adipeux et les organes cibles (tissu adipeux, muscle, coeur, tractus digestif, tumeur). Nous espérons pouvoir révéler de nouvelles cibles pharmacologiques et proposer des approches thérapeutiques originales dans les dysfonctionnements induits par la surcharge pondérale et l'obésité.

Mots clés

Obésité, diabète, adipokine, apeline, maladies rares, vieillissement, exploration fonctionnelle

Formation à la recherche

Ecole doctorale Biologie-Santé-Biotechnologies
Master 2 Recherche "Innovation Pharmacologique"
Master 2 Pro "Bioingénierie"

Principales publications du laboratoire

J. BOUCHER, B. MASRI, D. DAVIAUD, S. GESTA, C. GUIGNE, A. MAZZUCOTELLI, I. CASTAN-LAURELL, I. TACK, B. KNIBIEHLER, C. CARPENE, Y. AUDIGIER, J.S. SAULNIER-BLACHE & P. VALET. Apelin, a newly identified adipokine up regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146: 1764-1771, 2005.

C. DRAY, C. KNAUF, D. DAVIAUD, A. WAGET, M. BULÉON, J. BOUCHER, P. CANI, C. ATTANE, C. GUIGNÉ, C. CARPÉNÉ, R. BURCELIN, I. CASTAN-LAURELL & P. VALET. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 8: 437-445, 2008.

M. TAJAN, T. CADOUAL, E. WANECQ, A. BATUT, S. DELERUYELLE, S. LE GONIDEC, M.A. MARQUES, A. DE ROCCA SERRA-NEDELEC, C. SAINT LAURENT, K. TREGUER, O. KUNDUZOVA, P. RAYNAL, H. CAVE, T. EDOUARD, P. VALET & A. YART. Reduced adiposity and improved overall metabolic profile in LEOPARD syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 111: E4494-E4503, 2014.

Y.Y. WANG, C. ATTANE, D. MILHAS, B. DIRAT, S. DAUVILLIER, A. GUERARD, J. GILHODES, I. LAZAR, N. ALET, V. LAURENT, S. LE GONIDEC, D. BIARD, C. HERVE, F. BOST, G.S. REN, F. BONO, G. ESCOURROU, M. PRENKI, L. NIETO, P. VALET & C. MULLER. Mammary adipocytes stimulate breast cancer invasion through metabolic remodeling of tumor cells. *J. Clin. Invest. Insight.* 2017

S. LE GONIDEC, C. CHAVES-ALMAGRO, Y. BAI, A. SMITH, E. WANECQ, H. PRATS, B. KNIBIEHLER, L.S. BARAK, M.G. CARON, P. VALET, Y. AUDIGIER & B. MASRI. Anti-angiogenic activity of Protamine relies on apelin receptor antagonism. *Faseb J.* 31 : 2507-2519, 2017.

Coopérations / Partenariats

Coopérations Nationales/internationales:

Canceropôle grand-sud ouest

Région Midi-Pyrénées

Pôle Aliment Sécurité Sanitaire Santé (PA3S)

Programme National de Recherche en Alimentation et Nutrition Humaine

Institut National du Cancer

Collaborations académiques avec des universités en Europe (Espagne, Italie, Pays-Bas) et aux USA

Partenaires industriels:

Sanofi-Aventis

GSK

UMR 1048 (I2MC) Team 3

Philippe Valet

**Adipocyte secretions, obesities
and related diseases**



Inserm U 1048 - I2MC-CHU de Rangueil
1, avenue Jean Poulhès
BP 84225
31432 Toulouse cedex 4 - France
Tel. +33 (0)5 61 32 56 34
Fax : +33 (0)5 61 32 56 23
E-Mail : philippe.valet@inserm.fr
<http://adipolab.weebly.com>

Inserm

Regional Authority

Midi-Pyrénées, Limousin

An Inserm Team working in the Unit 1048, in association with Paul Sabatier University and CNRS (I2MR, The Rangueil Institute of Molecular Medicine).

Scientific objective

Our research activity focuses on adipocyte bioactive secretions in normal and obese states and their involvement in obesity associated disorders. Metabolic alterations can occur in the way how tissues/organs behave when dealing with physiological adaptation (physical exercise, overweight), loss of response (insulin-resistance, low grade inflammation, ageing, steatosis) or disease (obesity, diabetes, rare diseases, cancer). Every key tissue in regard to energy metabolism (adipose, liver, muscle) is able to release bioactive molecules (adipokines, myokines?) acting locally or through the entire body. Our expertise in the field of adipocyte/myocyte energy metabolism as well as in the study of adipokines led us to identify original candidates involved in the use of energy substrates, to study their regulations, their metabolic actions in normal/altered situations and settle clinical trial devoted to the proof of concept in humans. Our will is to bring new clues to the question of the involvement of such cell secretory products in the dysregulations observed during metabolic diseases. We identify relevant secreted candidates as well as pertinent cellular targets leading to original pharmacological development and, thus, to improve therapeutic approaches of metabolic diseases. AdipOlab guys set up several mouse models of obesity (of nutritional, chemical, genetic or transgenic origin) displaying different degrees of insulin-resistance or type II diabetes and allowing a comprehensive analysis of these diseases. We developed complementary approaches of cell biology using murine and human cell lines and cultured human tissue explants. Our challenge is to pursue the study of the highly promising candidate apelin (a clinical trial in diabetic people is running on...) and, by using innovative approaches, to search for new original candidates and targets. Our aim is to work from molecular studies in cells to physiological integration in animal models and humans...

Expected health effects

Our aim is to better understand the involvement of adipose tissues in the development of obesity-linked pathologies (diabetes, heart and gut diseases, cancer). For that purpose, we study adipocyte secretions, main link between adipose tissues and target organs (adipose tissue, muscle, heart, gut, tumour). We should be able to characterize new pharmacological targets and thus, propose original therapeutical approaches in the treatment of overweight and obesity-linked diseases.

Key words

Obesity, diabetes, adipokine, apeline, rare diseases, ageing

Research training

PhD school Biology-Health-Biotechnologies
Master 2 Research (specialised master degree in research)
"pharmacological Innovation" and "Bioengineering"

Cooperation and Partnerships

National/International Programs:

South West Canceropole

Midi-Pyrénées region

Health Food and Security Consortium (PA3S)

National Program of Food and Human Nutrition Research

French National Cancer Institute

Academical collaborations with European Universities (Spain, Italy, Netherlands) and in the USA

Pharmaceutical Companies Partnership:

Sanofi-Aventis

GSK

Principal laboratory publications

J. BOUCHER, B. MASRI, D. DAVIAUD, S. GESTA, C. GUIGNE, A. MAZZUCOTELLI, I. CASTAN-LAURELL, I. TACK, B. KNIBIEHLER, C. CARPENE, Y. AUDIGIER, J.S. SAULNIER-BLACHE & P. VALET. Apelin, a newly identified adipokine up regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146: 1764-1771, 2005.

C. DRAY, C. KNAUF, D. DAVIAUD, A. WAGET, M. BULÉON, J. BOUCHER, P. CANI, C. ATTANE, C. GUIGNÉ, C. CARPÉNÉ, R. BURCELIN, I. CASTAN-LAURELL & P. VALET. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 8: 437-445, 2008.

M. TAJAN, T. CADOU DAL, E. WANECQ, A. BATUT, S. DELERUYELLE, S. LE GONIDEC, M.A. MARQUES, A. DE ROCCA SERRA-NEDELEC, C. SAINT LAURENT, K. TREGUER, O. KUNDUZOVA, P. RAYNAL, H. CAVE, T. EDOUARD, P. VALET & A. YART. Reduced adiposity and improved overall metabolic profile in LEOPARD syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 111: E4494-E4503, 2014.

Y.Y. WANG, C. ATTANE, D. MILHAS, B. DIRAT, S. DAUVILLIER, A. GUERARD, J. GILHODES, I. LAZAR, N. ALET, V. LAURENT, S. LE GONIDEC, D. BIARD, C. HERVE, F. BOST, G.S. REN, F. BONO, G. ESCOURROU, M. PRENKI, L. NIETO, P. VALET & C. MULLER. Mammary adipocytes stimulate breast cancer invasion through metabolic remodeling of tumor cells. *J. Clin. Invest. Insight*. 2017

S. LE GONIDEC, C. CHAVES-ALMAGRO, Y. BAI, A. SMITH, E. WANECQ, H. PRATS, B. KNIBIEHLER, L.S. BARAK, M.G. CARON, P. VALET, Y. AUDIGIER & B. MASRI. Anti-angiogenic activity of Protamine relies on apelin receptor antagonism. *Faseb J.* 31 : 2507-2519, 2017.