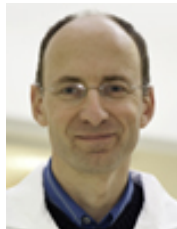


UMR 1048 (I2MC) Equipe 4

Dominique Langin et Cédric Moro
Laboratoire de recherche sur les obésités



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 28
Fax : +33 (0)5 61 32 56 23
E-Mail : dominique.langin@inserm.fr

Tel. +33 (0)5 61 32 56 26
E-Mail : Cedric.Moro@inserm.fr

Objectif scientifique

Le laboratoire de Recherche sur les Obésités explore les conséquences de l'excès de masse grasse observé dans l'obésité et cherche à comprendre les déterminants biologiques et les mécanismes moléculaires des complications métaboliques liées à l'obésité dont en particulier le diabète de type 2. Nous avons étudié de nouveaux aspects du métabolisme des acides gras dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, mais aussi les liens entre les voies métaboliques, voies inflammatoires et fibrose et leurs relations avec la lipotoxicité et la résistance à l'insuline. En utilisant une approche translationnelle (Bedside-to-Bench), nous avons pu montrer que la modulation de la lipolyse du tissu adipeux et du muscle squelettique impacte l'oxydation des graisses, la lipotoxicité et la sensibilité à l'insuline.

Des études chez l'Homme et la souris ont montré qu'une intervention pharmacologique (inhibition de la lipolyse, traitement par des peptides natriurétiques) ou sur le mode de vie (exercice physique, régime hypocalorique) améliore les fonctions du tissu adipeux et du muscle squelettique et la sensibilité à l'insuline de l'organisme. Dans les cellules adipeuses, l'inhibition de la lipolyse ou l'activation de l'oxydation des acides gras montrent des effets bénéfiques en limitant le relargage d'acides gras dans la circulation sanguine et par une modulation intrinsèque du métabolisme du glucose. Dans le muscle squelettique, la régulation du métabolisme des triglycérides intramyocytaires par des lipases et de l'oxydation des acides gras par les peptides natriurétiques protègent contre le rôle délétère de l'excès d'acides gras circulants dans l'obésité.

Notre objectif général est maintenant d'élucider les mécanismes cellulaire et moléculaire associant le métabolisme des acides gras et du glucose au niveau des tissus et de l'organisme, et d'évaluer le potentiel thérapeutique de l'inhibition de la lipolyse du tissu adipeux et l'activation de l'oxydation des acides gras.

Retombées attendues en santé

Les résultats de nos projets peuvent contribuer à :

- Valider l'inhibition chronique de la lipolyse dans le tissu adipeux comme stratégie thérapeutique efficace pour lutter contre la résistance à l'insuline
- Valider l'utilisation de molécules modulant l'action des peptides natriurétiques dans le tissu adipeux et le muscle squelettique
- Identifier des biomarqueurs pour caractériser les patients qui répondront le mieux à ces stratégies thérapeutiques (thérogénique)
- Développer des thérapies combinant une restriction calorique ou un exercice physique et un traitement pharmacologique

Mots clés

Obésité, tissu adipeux, muscle squelettique, lipolyse, métabolisme des acides gras, insulino-résistance, -omiques, expression des gènes, dialogue inter-organes

Formation à la recherche

Master 2 - Recherche: Innovation Pharmacologique
Master 2 - Recherche: Physiopathologie: du Moléculaire au Médical
Master 2 - Recherche: Santé Digestive et Nutrition
<http://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/>

Principales publications du laboratoire

- Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, Thalamas C, Montastier E, Larrouy D, Harant I, de Glisezinski I, Reinke J, Beckmann B, Langin D, Jordan J, Moro C. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012; 122(12):4675-79.
- Girousse A, Tavernier G, Monbrun L, Bézaire L, Moro C, Waget A, Roussel B, Prunet Marcassus B, Caspar Bauguil S, Holm C, Sulpice T, Bouloumié A, Burcelin R, and Langin D. Impairment of Adipose Tissue Lipolysis Due to Hormone-Sensitive Lipase Haploinsufficiency Reduces Fatty Acid Fluxes and Improves Insulin Sensitivity. *PLoS Biology* 2013; 11(2):1001.
- Vila IK, Badin PM, Marques MA, Monbrun L, Lefort C, Roussel B, Grober J, ?tich V, Rossmeslová L Girard-Zakaroff A, Bouloumié A, Moro C, Tavernier G, Langin D. Immune Cell Toll-like Receptor 4 Mediates the Development of Obesity-associated Adipose Tissue Fibrosis. *Cell Report* 2014; 7(4):1116-29.
- Coue M, Badin PM, Vila IK, Laurens C, Louche K, Marques MA, Bourlier V, Mouisel E, Tavernier G, Rustan AC, Galgani JE, Joannisse DR, Smith SR, Langin D, Moro C. Defective natriuretic peptide receptor signaling in skeletal muscle links obesity to type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(12):4033-45.
- Barquissau V, Beuzelin D, Pisani D, Beranger G, Mairal A, Montagner A, Roussel B, Tavernier G, Marques MA, Moro C, Guillou H, Amri EZ, Langin D. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. *Molecular Metabolism* 2016; 18:5(5):352-65.

Inserm

Délégation régionale

Midi-Pyrénées, Limousin

Le laboratoire de recherches sur les obésités fait partie de l'Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC) labellisé par l'Inserm et l'Université Paul Sabatier.

Coopérations / Partenariats

Joint laboratory
Franco-czech laboratory for clinical research on obesity (Paul Sabatier University ? Charles University Prague): co-directors Prof. Dominique Langin and Prof. Vladimir Stich

Main Academic Collaborations

- Clinical Investigation Center Inserm - Toulouse University Hospitals (Dr. Claire Thalamas)
- TOXALIM INRA, Toulouse (Dr. Hervé Guillou)
- Cochin Institute, Paris (Dr. Catherine Postic)
- Karolinska Institute (Prof. Peter Arner, Prof. Mikael Ryden)
- University of Graz (Prof. Rudolf Zechner)
- Oslo University (Prof. Arild Rustan)
- Maastricht University (Prof. Wim saris, Prof. Patrick Schrauwen)
- University of Chile (Prof. Jose Galgani)

National Network

Clinical Research Network on Obesity FORCE (French Obesity Center of Excellence) sponsored by F-CRIN: <http://www.fcrin.org/en/support-tools/force-obesity>

Industrial partnership

- Nestle Institute of Health Sciences
- Astra Zeneca
- Physiogenex
- BIONOV
- Methodomics

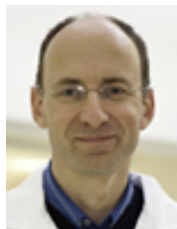
UMR 1048 (I2MC) Team 4

Dominique Langin et Cédric Moro
Obesity research laboratory

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 28
Fax : +33 (0)5 61 32 56 23
E-Mail : dominique.langin@inserm.fr

Tel. +33 (0)5 61 32 56 26
E-Mail : Cedric.Moro@inserm.fr



Scientific objective

The Obesity Research Laboratory works on the consequences of the excess of fat mass observed in obesity and aims at understanding the biological determinants and molecular mechanisms of obesity-related metabolic complications with a special emphasis on type 2 diabetes.

We have studied novel aspects of fatty acid metabolism in adipose tissue and skeletal muscle as well as the links between metabolic, inflammatory and fibrotic pathways and their relationship with lipotoxicity and insulin resistance. Using a bedside-to-bench approach, we have shown that modulation of adipose tissue and skeletal muscle lipolysis impacts on fat oxidation, lipotoxicity and insulin sensitivity. Studies in mice and humans revealed that pharmacological (inhibition of lipolysis, treatment with natriuretic peptides) and lifestyle (physical exercise, low calorie diet) interventions improve adipose tissue and skeletal muscle function as well as whole-body insulin sensitivity. In fat cells, inhibition of lipolysis or activation of fatty acid oxidation shows beneficial effects by limiting fatty acid release into blood circulation and by intrinsic modulation of glucose metabolism. In skeletal muscle, the regulation of intramyocellular triglyceride metabolism by lipases and of fatty acid oxidation by natriuretic peptides may be protective against the deleterious role of excess circulating fatty acids in obesity.

Our overall objective is now to decipher the cellular and molecular mechanisms associating fatty acid and glucose metabolisms at tissue and whole body levels and to evaluate the therapeutic potential of the inhibition of adipose tissue lipolysis and activation of skeletal muscle and adipose tissue fatty acid oxidation.

Expected health effects

The results of our projects may lay the grounds for:

- Validate that chronic inhibition of lipolysis is a potential strategy to alleviate insulin resistance in metabolic diseases
- Validate the use of molecules modulating the action of natriuretic peptides in adipose tissue and skeletal muscle
- Identify novel biomarkers to predict biological responses to targeted interventions (teranostics)
- Develop strategies combining calorie restriction, physical exercise and pharmacological compound

Key words

Obesity, adipose tissue, skeletal muscle, lipolysis, fatty acid metabolism, insulin resistance, -omics, gene expression profiling, inter-organ crosstalk

Research training

Master 2 - Research: Innovation in Pharmacology
Master 2 - Research: Physiopathology: from Molecule to Medicine
Master 2 - Research: Digestive Health and Nutrition
<http://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/>

Principal laboratory publications

- Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, Thalamas C, Montastier E, Larrouy D, Harant I, de Glisezinski I, Reinke J, Beckmann B, Langin D, Jordan J, Moro C. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012; 122(12):4675-79.
- Girousse A, Tavernier G, Monbrun L, Bézaire L, Moro C, Waget A, Roussel B, Prunet Marcassus B, Caspar Bauguil S, Holm C, Sulpice T, Bouloumié A, Burcelin R, and Langin D. Impairment of Adipose Tissue Lipolysis Due to Hormone-Sensitive Lipase Haploinsufficiency Reduces Fatty Acid Fluxes and Improves Insulin Sensitivity. *PLoS Biology* 2013; 11(2):1001.
- Vila IK, Badin PM, Marques MA, Monbrun L, Lefort C, Roussel B, Grober J, ?tich V, Rossmeislová L Girard-Zakaroff A, Bouloumié A, Moro C, Tavernier G, Langin D. Immune Cell Toll-like Receptor 4 Mediates the Development of Obesity-associated Adipose Tissue Fibrosis. *Cell Report* 2014; 7(4):1116-29.
- Coue M, Badin PM, Vila IK, Laurens C, Louche K, Marques MA, Bourlier V, Mouisel E, Tavernier G, Rustan AC, Galgani JE, Joannis DR, Smith SR, Langin D, Moro C. Defective natriuretic peptide receptor signaling in skeletal muscle links obesity to type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(12):4033-45.
- Barquissau V, Beuzelin D, Pisani D, Beranger G, Mairal A, Montagner A, Roussel B, Tavernier G, Marques MA, Moro C, Guillou H, Amri EZ, Langin D. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. *Molecular Metabolism* 2016; 18;5(5):352-65.

Inserm

Regional Authority

Midi-Pyrénées, Limousin

The laboratory is part of the Institute of Metabolic and Cardiovascular Disease (I2MC) supported by Inserm and Paul Sabatier University.

Cooperation and Partnerships

Joint laboratory
Franco-czech laboratory for clinical research on obesity (Paul Sabatier University ? Charles University Prague): co-directors Prof. Dominique Langin and Prof. Vladimir Stich

Main Academic Collaborations

- Clinical Investigation Center Inserm - Toulouse University Hospitals (Dr. Claire Thalamas)
- TOXALIM INRA, Toulouse (Dr. Hervé Guillou)
- Cochin Institute, Paris (Dr. Catherine Postic)
- Karolinska Institute (Prof. Peter Arner, Prof. Mikael Ryden)
- University of Graz (Prof. Rudolf Zechner)
- Oslo University (Prof. Arild Rustan)
- Maastricht University (Prof. Wim saris, Prof. Patrick Schrauwen)
- University of Chile (Prof. Jose Galgani)

National Network
Clinical Research Network on Obesity FORCE (French Obesity Center of Excellence) sponsored by F-CRIN: <http://www.fcrin.org/en/support-tools/force-obesity>

Industrial partnership

- Nestle Institute of Health Sciences
- Astra Zeneca
- Physiogenex
- BIONOV
- Methodomics