



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',  
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2024-2025

<b>Unité INSERM ou CNRS ou Université : Institut Cochin – INSERM U1016</b>	<b>Responsable du Stage : Latif RACHDI</b>
<b>Intitulé Equipe : Régulation des cellules bêta-pancréatiques chez le rongeur et l'Homme</b>	<b>Contacts</b>
<b>ED d'appartenance : BioSPC</b>	Adresse : Institut Cochin, Bat Cassini, 3 <sup>e</sup> , 123 boulevard de Port Royal, 75014 Paris
<b>Responsable de l'Equipe : Dr Raphael SCHARFMANN</b>	Email : Latif.rachdi@inserm.fr
	Tel : 0176535569

**Titre du projet : Rôle du récepteur GPR158 dans la régulation de la fonction de cellules beta pancréatiques.**

**Résumé du Projet de Stage** (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

Le diabète de type 2 est une maladie multigénique et progressive qui limite l'adaptation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas en réponse à une résistance à l'insuline. Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) jouent des rôles essentiels dans la sécrétion d'insuline. Ces récepteurs à sept segments transmembranaires sont associés à des protéines G hétérotrimériques, telles que Gas ou Gai/o. Lorsque les GPCR sont associés à Gas, ils stimulent l'adénylate cyclase, entraînant une augmentation des niveaux d'AMP cyclique (AMPC). Cette hausse d'AMPC active à son tour des voies de signalisation qui améliorent la sécrétion d'insuline (exemple du GLP-1). En revanche, l'association des GPCR au protéine Gai/o a l'effet inverse inhibant l'activité de l'adénylate cyclase et donc restreignant la sécrétion d'insuline. Notre laboratoire a montré une expression spécifique du récepteur GPR158 dans les cellules beta pancréatiques. GPR158 serait un récepteur couplé à la protéine Gai/o limitant la production d'AMPC dans la cellule beta. Nous émettons l'hypothèse que l'absence de ce récepteur permettra une augmentation du niveau basal d'AMPC et donc une amélioration de la sécrétion d'insuline. L'objectif est donc de mieux comprendre la fonction du récepteur GPR158 dans les cellules bêta et de tester l'hypothèse selon laquelle inhiber sa signalisation améliorera la sécrétion d'insuline.

Le stagiaire réalisera des expériences de signalisation et fonction avec les îlots de souris déficientes en GPR158 exposés à différentes conditions de culture. Il mettra au point l'inhibition de GPR158 dans nos lignées de cellules beta humaines par des stratégies utilisant des siRNA. Il caractérisera la population cellulaire exprimant GPR158 dans les îlots par des marquages immuno et/ou FACS.

Le stagiaire travaillera en collaboration étroite avec l'ingénieur en charge du projet.

**Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)**

1. **Rachdi L**, Zhou Z, Berthault C, Lourenço C, Fouque A, Domet T, Armanet M, You S, Peakman M, Mallone R, **Scharfmann R**. Tryptophan metabolism promotes immune evasion in human pancreatic  $\beta$  cells. *EBioMedicine*. 2023 Sep;95:104740.
2. Zakaria A, Berthault C, Cosson B, Jung V, Guerrero IC, **Rachdi L**, **Scharfmann R**. Glucose treatment of human pancreatic  $\beta$ -cells enhances translation of mRNAs involved in energetics and insulin secretion. *J Biol Chem*. 2021 Jul;297(1):100839.
3. **Rachdi L**, Maugein A, Pechberty S, Armanet M, Hamroune J, Ravassard P, Marullo S, Albagli O, **Scharfmann R**. Regulated expression and function of the GABA<sub>B</sub> receptor in human pancreatic beta cell line and islets. *Sci Rep*. 2020 Aug 10;10(1):13469
4. **Scharfmann R**, Pechberty S, Hazhouz Y, von Bülow M, Bricout-Neveu E, Grenier-Godard M, Guez F, **Rachdi L**, Lohmann M, Czernichow P, Ravassard P. Development of a conditionally immortalized human pancreatic  $\beta$  cell line. *J Clin Invest*. 2014 May;124(5):2087-98.
5. **Rachdi L**, Kariyawasam D, Guez F, Aiello V, Arbonés ML, Janel N, Delabar JM, Polak M, **Scharfmann R**. Dyrk1a haploinsufficiency induces diabetes in mice through decreased pancreatic beta cell mass. *Diabetologia*. 2014 May;57(5):960-9.