

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 septembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame VIDELO Jasmine**

Titre de la thèse : « *De la veine porte au cerveau : Caractérisation du signal nerveux induit par la néoglucogenèse intestinale* »



Résumé

Le glucose est une molécule essentielle à la survie de tous les mammifères et nécessite une régulation constante. Ainsi, en l'absence d'apports extérieurs de glucose par l'alimentation, le corps est capable de produire son propre glucose endogène par l'intermédiaire de trois organes : le foie, les reins et l'intestin.

L'induction de la production intestinale de glucose par des moyens nutritionnels ou par des moyens génétiques protège du développement de l'obésité et du diabète de type 2. En effet, le glucose produit par l'intestin est libéré dans la veine porte puis détecté pour activer un circuit nerveux capable de diminuer la taille du prochain repas. Depuis le début des années 70, de nombreuses études se sont attelées à décortiquer ce signal « glucose-portal », en perfusant du glucose directement dans la veine porte de souris. Au sein de notre laboratoire, nous avons montré que la perfusion de glucose portal à un débit mimant la néoglucogenèse intestinale induit une activation de l'hypothalamus, indépendamment du nerf vague, induisant un signal « coupe-faim ». Cependant, les mécanismes liant la détection, la transmission et l'intégration de ce signal restent à caractériser.

Au cours de ma thèse, nous avons pu montrer que la perfusion de glucose dans la veine porte induit une activation de deux noyaux du tronc cérébral permettant le relai d'informations viscérales à l'hypothalamus : le noyau du tractus solitaire (NTS) et le noyau parabrachial (PBN). Ces deux noyaux sont les premières cibles des nerfs vagues et spinaux innervant la veine porte. En réalisant des immunomarquages, nous avons pu montrer la présence d'un réseau dense de fibres nerveuses entourant la veine porte. Le rôle de ces afférences a été étudié en mesurant la prise alimentaire après une perfusion de glucose mimant la production intestinale de glucose chez

des souris ayant subi une dénervation des afférences spinales. Contrairement à des souris témoins chez lesquelles la perfusion de glucose-portal entraîne une diminution de prise alimentaire, les souris ayant eu une dénervation des afférences spinales ne montre pas de modification de leur comportement alimentaire. Nous nous sommes ensuite intéressés au peptide CGRP (calcitonin gene-related peptide) qui est le neurotransmetteur majoritairement exprimé dans les afférences spinales. Chez des souris n'exprimant pas CGRP, le glucose dans la veine porte n'induit plus d'activation du PBN, suggérant que les fibres nerveuses périphériques exprimant CGRP sont nécessaire à la transmission du signal « glucose-portal ». Le neuropeptide CGRP est également exprimé dans une population spécifique de neurones du PBN latéral, qui ont été impliqués dans la diminution de la prise alimentaire en lien avec l'aversion. Cependant, nos résultats montrent que les populations neuronales activées dans le PBN par le signal « glucose-portal » ne sont pas celles qui expriment CGRP. Ainsi, nos résultats suggèrent que le neurotransmetteur CGRP est nécessaire à la transmission périphérique du signal depuis la veine porte jusqu'au PBN, mais qu'un ou plusieurs autres neurotransmetteurs prennent le relai lors de l'intégration de l'information dans le PBN.

Enfin, grâce à des invalidations du PBN ou du NTS *via* des injections stéréotaxiques de DREADD (pour Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs), nous montrons que la perfusion de glucose dans la veine porte active à la fois le NTS et le PBN, et que l'inactivation de l'un empêche l'activation de l'autre. Ainsi, ces deux noyaux pourraient être activés en parallèle ou séquentiellement, sans qu'il nous soit pour le moment possible de conclure quant à la temporalité de leur activation respective.

Ainsi, nos résultats sur les circuits impliqués dans le signal « glucose-portal » permettrons de mettre en lumière la complexité de l'axe veine porte-cerveau, indispensable à l'homéostasie énergétique.

Mots clés : Néoglucogénèse intestinale, veine porte, glycémie portale, prise alimentaire, tronc cérébral

Glucose is an essential molecule for the survival of all mammals and requires constant regulation. Thus, in the absence of external dietary inputs of glucose, the body is able to produce its own endogenous glucose via three organs: the liver, kidneys and intestine.

Inducing intestinal glucose production by nutritional or genetic means protects against the development of obesity and type 2 diabetes. In fact, glucose produced by the intestine is released into the portal vein and then detected to activate a nervous circuit capable of reducing the size of the next meal. Since the early 1970s, numerous studies have been carried out to unravel this "portal-glucose" signal, by infusing glucose directly into the portal vein of mice. In our laboratory, we have shown that portal glucose infusion at a rate mimicking intestinal gluconeogenesis induces hypothalamic activation, independently of the vagus nerve, inducing a satiety signal. However, the mechanisms linking the detection, transmission and integration of this signal remain to be characterized.

During my thesis, we demonstrated that glucose infusion into the portal vein induces activation of two brainstem nuclei that relay visceral information to the hypothalamus: the nucleus of the tractus solitarius (NTS) and the parabrachial nucleus (PBN). These two nuclei are the primary targets of the vagal and spinal nerves innervating the portal vein.

Using immunolabeling, we were able to demonstrate the presence of a dense network of nerve fibers surrounding the portal vein. The role of these afferents was investigated by measuring food intake after a glucose infusion mimicking intestinal glucose production in mice with denervated spinal afferents. In contrast to control mice in which glucose-portal infusion reduced food intake,

mice with denervated spinal afferences showed no change in feeding behavior. We then turned our attention to CGRP (calcitonin gene-related peptide), the neurotransmitter most commonly expressed in spinal afferences. In mice not expressing CGRP, glucose in the portal vein no longer induces PBN activation, suggesting that peripheral nerve fibers expressing CGRP are necessary for transmission of the glucose-portal signal. The neuropeptide CGRP is also expressed in a specific population of neurons in the lateral PBN, which have been implicated in the aversive-related decrease in food intake. However, our results show that the neuronal populations activated in the PBN by the "glucose-portal" signal are not those expressing CGRP. Thus, our results suggest that the neurotransmitter CGRP is necessary for peripheral transmission of the signal from the portal vein to the PBN, but that one or more other neurotransmitters take over during integration of the information in the PBN. Finally, using stereotactic injections of Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) to invalidate PBN or NTS, we show that glucose infusion into the portal vein activates both NTS and PBN, and that inactivation of one prevents activation of the other. Thus, these two nuclei could be activated in parallel or sequentially, without it being possible for us at present to conclude as to the temporality of their respective activation.

Our findings on the circuits involved in the "portal" signal will shed light on the complexity of the portal vein-brain axis, essential for energy homeostasis.

Mots clés : Intestinal gluconeogenesis, portal vein, portal glucose, food intake, brainstem