

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : AO Contrat doctoral « UA sur « projet »
Titre de la thèse : Rôle des vésicules extracellulaires dérivées du microbiote intestinal dans le développement et la sévérité de la maladie hépatique dysmétabolique		3 mots-clés : NAFLD/NASH, Vésicules extracellulaires, Microbiote
Unité/équipe encadrante : Laboratoire HIFIH, SFR ICAT 4208, Université Angers		
Directeur de thèse : Pr Jérôme BOURSIER		N° de tél : 02 41 35 34 10 Mail : JeBoursier@chu-angers.fr & lionel.fizanne@univ-angers.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) est une des complications métaboliques associées à l'obésité. La NAFLD peut évoluer vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis), la forme agressive de la maladie conduisant à la fibrose hépatique, puis la cirrhose et le cancer primitif du foie. Plusieurs études précliniques ont révélé le rôle du microbiote intestinal dans le développement et la sévérité de la NAFLD. Nous avons par ailleurs montré chez l'homme que la gravité et l'évolution de la NAFLD vers une NASH puis la fibrose est associée à une dysbiose intestinale et à une modification des fonctions métaboliques du microbiote intestinal (PMID 26600078, 33482026). Cependant, les mécanismes sous-jacents à l'interaction microbiote-foie restent encore à élucider. Les vésicules extracellulaires (VE), nanovésicules sécrétées par les cellules procaryotes et eucaryotes, constituent de nouveaux acteurs de la communication intercellulaire liée à leur capacité à transférer du matériel biologique (métabolites, protéines, lipides ou acides nucléiques). Nos résultats préliminaires démontrent la capacité des VE dérivées de fèces de patients NASH à altérer la perméabilité intestinale chez la souris suggérant que les VE sécrétées par le microbiote pourraient participer à la pathogenèse de la NASH.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Ce projet de thèse a pour objectif d'évaluer le lien entre microbiote intestinal et le développement de la NAFLD/NASH. Nous faisons l'hypothèse que les VE dérivées du microbiote modulent la fonction hépatique participant ainsi à la sévérité de la maladie hépatique dysmétabolique, et notamment à la transition d'une stéatose simple vers la NASH et la fibrose hépatique. Ce projet de thèse s'articulera autour des questions suivantes : 1. Quelle est la contribution des VE du microbiote intestinal au pool de VE circulantes ? 2. La composition des VE bactériennes circulantes reflète-t-elle la dysbiose intestinale associée à la NASH ? 3. Les VE ont-elles une valeur diagnostique dans la sévérité de la pathogenèse hépatique ? 4. Quels sont les effets fonctionnels des VE sur le développement de la pathogenèse hépatique ?		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Sur la base d'une cohorte de patients réunissant tous les stades de la maladie hépatique dysmétabolique (stéatose simple, NASH, fibrose), nous effectuerons une analyse comparative des VEs dérivées du microbiote et des VE circulantes. La combinaison de techniques quantitatives et qualitatives permettra de qualifier les différents types de VE. Des analyses métagénomiques seront en outre réalisées sur le pool de VE bactériennes retrouvées dans la circulation et comparées aux VE dérivées du microbiote intestinal des mêmes patients. La corrélation entre les résultats obtenus et les caractéristiques cliniques des individus permettra de tester la valeur diagnostique des VE dans la pathogenèse de la maladie hépatique dysmétabolique. Enfin, la fonctionnalité des VEs du microbiote et leurs effets métaboliques seront évalués <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> sur des modèles cellulaires ou précliniques prônant le développement d'une dysfonction hépatique. L'ensemble des résultats permettra de conclure quant au rôle des VE dérivées du microbiote comme biomarqueurs et/ou vecteurs d'informations biologiques dans le développement de la pathologie hépatique dysmétabolique.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Formation en physiologie. Notions en biologie des VEs et métabolisme hépatique souhaité. Techniques : culture cellulaire, biochimie/biologie moléculaire, exploration fonctionnelle (expérimentation sur rongeurs)		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> (1) Canivet CM, ...et Boursier J . Cross-linkage between bacterial taxonomy and gene functions: a study of metagenome-assembled genomes of gut microbiota in adult non-alcoholic fatty liver disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2021 Mar;53(6):722-732. (2) Boursier J , et al, The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota, <i>Hepatology</i> 2016. (3) Villard A, Boursier J , et al. Bacterial and eukaryotic extracellular vesicles and nonalcoholic fatty liver disease : new players in the gut-liver axis. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> 2021 Apr 1;320(4):G485-G495.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Ce projet est porté par le groupe CHU-UA angevin de recherche sur la maladie dysmétabolique et s'intègre dans les axes de recherche de la FHU GO NASH (création 2022).		