

FICHE SUJET DE THESE

| | | |
|--|--|--|
| Sujet N° (à remplir par l'ED) : | FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis | Origine du financement : ARED Région Bretagne + INSERM |
| Titre de la thèse : Rôles des cytochromes P450 dans la progression des maladies hépatiques métaboliques et l'insulino-résistance | | 3 mots-clés : Insulino-résistance NAFLD Cytochromes P450 |
| Unité/équipe encadrante : U1317 NuMeCan (Nutrition, Métabolismes et Cancer), équipe EXPRES | | |
| Directrice ou Directeur de thèse : Dr Bernard Fromenty | | N° de tél : 02 23 23 30 44 Mail : bernard.fromenty@inserm.fr Année de l'HDR ou dérogation HDR : 1999 |
| <u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'augmentation de la prévalence de l'obésité favorise la survenue du diabète de type 2 (DT2) et de stéatohépatopathies dysmétaboliques également appelées NAFLD. Ces pathologies font partie des maladies chroniques du foie les plus fréquentes et constituent un problème majeur de santé publique. Chez les sujets atteints de NAFLD ou de DT2, l'expression et l'activité de plusieurs enzymes métabolisant les xénobiotiques (EMX) telles que certains cytochromes P450 (CYP) sont altérées. Notamment, l'activité du CYP2E1 est augmentée chez l'homme et les modèles expérimentaux de rongeurs dans des conditions de diabète, de jeûne et d'obésité, ainsi que d'autres EMX tels que le CYP3A4 et le CYP1A2. Les CYP sont responsables de la biotransformation de substrats endogènes, tels que certains corps cétoniques et acides gras, et de composés exogènes, notamment les médicaments. Il est à noter que le métabolisme de la plupart des composés susmentionnés par le CYP2E1 génère des métabolites toxiques, à la fois dans le réticulum endoplasmique et dans les mitochondries, du fait de sa double localisation dans la cellule. Cependant, les mécanismes précis impliqués dans l'altération du CYP2E1 et plus généralement des EMX ne sont pas entièrement caractérisés, de même que la contribution au développement de la résistance à l'insuline et/ou la progression de la NAFLD. | | |
| <u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Ce projet vise à explorer le rôle des EMX, dont le CYP2E1 dans la pathophysiologie de la NAFLD et le développement de la résistance à l'insuline. L'identification des principaux facteurs et les voies associées responsables de l'altération des EMX et de l'induction du CYP2E1 observée dans l'obésité et la NAFLD est importante afin de mieux comprendre les situations physiopathologiques associées à une altération de ces enzymes. Nous soupçonnons que l'induction du CYP2E1 ainsi que l'altération des EMX jouent un rôle dans le stress oxydant, l'aggravation de la NAFLD et le développement de la résistance à l'insuline. A terme, ces investigations apporteront une meilleure compréhension du rôle des EMX dans la physiopathologie de la NASH et cette étude pourra contribuer à une amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients souffrants de NAFLD en proposant des recommandations nutritionnelles et thérapeutiques spécifiques qui limiteraient l'apparition du syndrome métabolique et/ou l'aggravation de la stéatose. | | |
| <u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Ce projet de thèse est constitué de 4 objectifs de recherche complémentaires : 1/ Identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'altération des EMX in vitro, sur des cellules hépatiques en culture 2D et 3D. L'effet d'hormones et de molécules endogènes (acides gras, cytokines), dont les concentrations peuvent être perturbées au cours de l'obésité et de la NAFLD, sur l'expression et l'activité des EMX dont l'altération a été rapportée dans les études humaines (CYP2E1, CYP3A4/5, CYP1A2, UGT2B7, SULT1A) seront mesurés. 2/ Evaluer spécifiquement les conséquences de l'induction du CYP2E1 hépatique sur la sensibilité à l'insuline et l'aggravation de la NAFLD sur des modèles in vitro. Le rôle de l'induction du CYP2E1 sur le stress oxydant, la sensibilité à l'insuline et le métabolisme sera étudié. 3/ Déterminer la localisation subcellulaire du CYP2E1 et son effet sur les fonctions mitochondriales, le stress oxydant et l'inflammation. Les fonctions mitochondriales, le stress du réticulum ainsi que la sensibilité à l'insuline et la progression de la NAFLD lors de la localisation subcellulaire différentielle de CYP2E1 seront évalués, afin d'élucider le rôle spécifique de CYP2E1 dans ces compartiments subcellulaires. 4/ Déterminer in vivo chez la souris l'effet d'un régime alimentaire enrichi en acide gras modulateur de CYP sur la survenue de la NAFLD et les altérations métaboliques associées. En fonction des résultats obtenus dans l'objectif 1, l'impact de certains acides gras modulateurs de CYP sur le développement de la NAFLD et du syndrome métabolique sera étudié in vivo. | | |
| <u>Compétences scientifiques et techniques requises par le-la candidat-e (2 lignes) :</u> Connaissances sur le métabolisme glucido-lipidique. Culture cellulaire, biologie moléculaire, microscopie. | | |
| <u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Massart, J., Begriche, K., Hartman, J. H. & Fromenty, B. Role of Mitochondrial Cytochrome P450 2E1 in Healthy and Diseased Liver. Cells 11, (2022). Massart J, Begriche K, Corlu A, Fromenty B. Xenobiotic-Induced Aggravation of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(3): 1062. | | |

Allard J, Bucher S, Massart J, Ferron PJ, Le Guillou D, Loyant R, Daniel Y, Launay Y, Buron N, Begriche K, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced hepatic steatosis in absence of severe mitochondrial dysfunction in HepaRG cells: proof of multiple mechanism-based toxicity. *Cell Biol. Toxicol.* 2021;37:151-175.

Collaborations nationales et internationales :

Dr Jessica Hartman, Medical University of South Carolina, USA