

FICHE SUJET DE THESE

| | | |
|--|---|--|
| Sujet N° (à remplir par l'ED) : | FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis | Origine du financement : ARED (en cours) et CDE |
| Titre de la thèse : Utilisation de molécules marines visant à mimer les effets bénéfiques d'une activité physique régulière : impact sur le fonctionnement mitochondrial musculaire. | | 3 mots-clés : Activité physique, fonction mitochondriale, molécules d'origine marine |
| Unité/équipe encadrante : ORPHY (EA4324) | | |
| Directeur de thèse : TALARMIN Hélène Co-encadrement : AMERAND Aline | | N° de tél : 02 98 01 62 62 Mail : helene.talarmin@univ-brest.fr |
| <p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes):</u></p> <p>L'activité physique (AP) régulière permet de prévenir le développement et la récurrence de maladies chroniques comme les pathologies cardiovasculaires, le diabète... Les bénéfices de l'AP dépendent en partie: 1) de la capacité des mitochondries à modifier leur nombre ou leur masse (biogénèse mitochondriale) et à optimiser leur fonctionnement 2) de la stimulation des processus antioxydants. Plusieurs voies de signalisation cellulaire sont impliquées dans la stimulation de ces processus physiologiques. Au carrefour de ces voies, PGC1α (facteur de transcription) joue un rôle majeur puisqu'il active la transcription des gènes codant pour des protéines mitochondriales et antioxydantes. Il peut être activé via deux senseurs métaboliques enzymatiques principaux comme l'AMPK stimulée lors de l'AP par l'augmentation du rapport AMP/ATP et les sirtuines stimulées par l'augmentation du ratio NAD⁺/NADH. L'AP peut être difficile à mettre en œuvre chez certains individus (pathologies, âge...). Une alternative peut être l'utilisation de molécules ciblant ces voies de signalisation et in fine la mitochondrie. Des polyphénols sont connus pour leur actions antioxydantes voire activatrices de la biogénèse mitochondriale. Il ne s'agit pas de substituer l'AP par une molécule mais de pallier partiellement au manque d'AP en stimulant la mitochondrie et les défenses antioxydantes. L'objectif est de tester des molécules issues d'algues marines qui optimisent le fonctionnement mitochondrial et les défenses antioxydantes par ces voies de signalisation activées par l'AP.</p> | | |
| <p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Dans la littérature, plusieurs molécules de la famille des polyphénols issus de végétaux (fruits, légumes) ont montré <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> leurs effets sur des voies de signalisation cellulaire stimulant la biogénèse mitochondriale (dont PGC1α activé par AMPK ou par les sirtuines). La plupart de ces molécules n'ont pu être testées dans des essais cliniques compte-tenu de leur faible biodisponibilité. Il est donc important d'en repérer à partir d'autres sources. Les algues marines en sont une réelle opportunité puisque de nombreuses molécules potentiellement anti-inflammatoires et antioxydantes sont déjà identifiées et laissent présager l'existence de polyphénols d'intérêts. Cette approche est originale et innovante dans le champ AP/santé. L'objectif principal de ce projet de thèse est donc de repérer des molécules issues d'algues marines qui optimisent le fonctionnement mitochondrial et les défenses antioxydantes en stimulant les voies de signalisation activées par la pratique de l'AP. Les effets de ces molécules sur les voies de signalisation et directement au niveau mitochondrial et antioxydant seront testées <i>in vitro</i> sur des cellules musculaires (L6) et <i>in vivo</i> chez le rat. Il est également proposé dans ce travail de développer la technique de microbiopsie musculaire chez le rat afin d'étudier la cinétique d'action des molécules testées tout en évitant la mise à mort de l'animal.</p> | | |
| <p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Une première étape (18 mois) « <i>in vitro</i> » sera consacrée à la sélection de molécules issues d'algues marines capables de stimuler la fonction mitochondriale tout comme peut le faire un exercice physique. Ainsi, leur cytotoxicité (test de viabilité, courbe dose réponse) et leurs effets au niveau mitochondrial (études transcriptionnelles, protéiques (western blot et activités enzymatiques) et fonctionnelles (oxymétrie) seront testés <i>in vitro</i>. Le modèle cellulaire utilisé sera issu de lignée de cellules du muscle squelettique (L6) de rat.</p> <p>Une deuxième étape (3 mois) consistera à développer une méthode de microbiopsie musculaire chez le rat afin de permettre des études longitudinales sur le rat (tout en réduisant le nombre d'animaux utilisé). Elle permettra par exemple de déterminer les temps de supplémentation et/ou les délais d'action (pendant l'étape 3 de la thèse) nécessaires pour observer un effet de la molécule choisie au niveau mitochondriale.</p> <p>La troisième étape envisagée sera centrée sur l'étude « <i>in vivo</i> » (9 mois) des effets de la molécule d'origine marine qui aura été sélectionnée. Ainsi des rats wistar sains recevront une supplémentation en la molécule d'intérêt par l'alimentation ou l'eau de boisson. Il s'agira ensuite de vérifier l'innocuité de cette molécule ainsi que ces effets à partir de microbiopsies musculaires par l'étude de la biogénèse et de la fonction mitochondriales et de mettre ces résultats en perspectives avec ceux obtenus <i>in vitro</i>.</p> <p>La dernière étape de 6 mois sera consacrée à la rédaction d'articles et du manuscrit de thèse.</p> | | |

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Le ou la candidate devra posséder une formation scientifique en biologie cellulaire et moléculaire et physiologie animale. Il ou elle sera préférentiellement titulaire du niveau I en expérimentation animale. Une expérience en culture cellulaire sera un plus.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

1 Pengam, M, Moisan C, Simon B, Guernec A, Inizan I, Amérand A. (2020) Training Protocols Differently Affect AMPK–PGC-1 α Signaling Pathway and Redox State in Trout Muscle. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 243:110673 <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.110673>

2 Pengam, M., Amérand, A., Simon, B., Guernec, A., Inizan, M., & Moisan, C. (2021). How do exercise training variables stimulate processes related to mitochondrial biogenesis in slow and fast trout muscle fibres?. *Experimental Physiology*. 106(4), 938-957

3 Saad, H. B., Talarmin, H., Hakim, A., & Ben, I.(2022) Protective effect of *Alsidium corallinum* against TNF- α toxicity in H9c2 cells. *International Journal of Pharmacognosy and Life Science* 2022; 3(1): 24-27

Collaborations nationales et internationales :

Des collaborations sont établies avec F Daussin (EA 7369, UFR des Sciences de Santé et du Sport, Lille) ; J. Devaux (Applied Surgery and Metabolism laboratory, Nouvelles-Zélandes) ; S Connan, V Stiger et K Salin (UMR 6539 UBO, CNRS, IRD, Ifremer) et Najla Hfaiedh (laboratoire de Biotechnologies et Biosurveillance de l'environnement et Ecosystème oasien, Tunisie)