

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Allocations ARED et INSERM
Titre de la thèse :  <b>Rôle des acides gras dans l'induction du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) hépatique: implication dans l'étiologie de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH) liée à l'obésité.</b>		3 mots-clés : CYP2E1 / Acides gras/ NASH
Unité/équipe encadrante : <b>UMR INSERM U1241- NuMeCan (Nutrition Métabolismes et Cancer) - Equipe EXPRES (Stress Exogènes/Endogènes et Réponses Pathologiques dans les Maladies Hépatogastro-intestinales), Rennes</b>		
Directeur de thèse : <b>FROMENTY Bernard</b>  Co-encadrante : <b>BEGRICHE Karima</b>		N° de tél : 02 23 23 30 44 Mail : <a href="mailto:bernard.fromenty@inserm.fr">bernard.fromenty@inserm.fr</a>
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>  <p>L'incidence croissante des maladies hépatiques d'origine métabolique est essentiellement liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique qui favorise l'accumulation des lipides hépatiques et la survenue d'une stéatose. Bien que souvent bénigne, la stéatose hépatique peut évoluer chez 10 à 20% des patients vers une stéatohépatite non-alcoolique ou NASH (<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>). Cette lésion hépatique caractérisée par une stéatose et des lésions nécro-inflammatoires évolutives peut potentiellement progresser vers des pathologies hépatiques plus graves telles que la fibrose, la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Ces maladies hépatiques dysmétaboliques regroupées sous le terme de <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i> ou NAFLD font partie des maladies chroniques du foie les plus fréquentes et constituent un problème majeur de santé publique dans nos sociétés. C'est pourquoi de nombreuses études sont toujours en cours pour mieux comprendre la physiopathologie de la NASH en cherchant en particulier à élucider les mécanismes impliqués dans l'aggravation de la stéatose en stéatohépatite.</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>  <p>Bien que les mécanismes physiopathologiques de la NASH liés à l'obésité soient complexes, plusieurs études ont néanmoins souligné l'importance du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). En effet, le CYP2E1 est responsable d'un stress oxydant qui pourrait participer à l'aggravation de la stéatose en NASH. Des études ont montré que l'induction du CYP2E1 hépatique pouvait être conséquente à différents facteurs comme les corps cétoniques, la résistance à l'insuline et les acides gras (AGs). En ce qui concerne ces derniers, nos investigations récentes <i>in vitro</i> ont montré que l'induction du CYP2E1 en réponse à un traitement aux AGs est complexe et n'est pas spécifique du contexte de stéatose mais plutôt liée à l'action de certains AGs. Le projet de thèse vise à comprendre l'implication du CYP2E1 dans la physiopathologie de la NASH en recherchant en particulier les mécanismes d'induction de ce cytochrome par certains AGs et les conséquences délétères d'une telle induction au niveau hépatocytaire.</p>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>  <p>Etant donné que l'induction du CYP2E1 hépatique pourrait participer à l'aggravation de la stéatose en NASH, nous avons mené des investigations <i>in vitro</i> sur une lignée d'hépatome humain (cellules HepaRG) pour évaluer l'impact de différentes classes d'AGs (AGs saturés, mono-insaturés et polyinsaturés) sur l'induction du CYP2E1 et sur la stéatose hépatique. Ce travail nous a permis d'identifier d'une part trois AGs inducteurs du CYP2E1 et de montrer d'autre part que les mécanismes impliqués dans l'induction du CYP2E1 hépatique dans un contexte de surcharge lipidique sont complexes et ne sont pas uniquement restreints à la sévérité de la stéatose. Au vu des résultats obtenus à ce jour, le projet de thèse consistera à poursuivre et à approfondir ces investigations pour mieux comprendre les causes et les conséquences de l'induction du CYP2E1 hépatique dans l'aggravation de la stéatose en NASH. Pour cela, la thèse s'organisera autour de quatre axes majeurs qui</p>		

impliqueront des investigations *in vitro* et *in vivo* : [1] Identifier dans les cellules HepaRG les mécanismes moléculaires impliqués dans l'induction du CYP2E1 après une semaine de traitement aux AGs. [2] Evaluer les conséquences de l'induction du CYP2E1 hépatocytaire sur les fonctions mitochondriales, le stress oxydant et l'inflammation. [3] Caractériser biochimiquement les différentes espèces lipidiques, et en particulier celles qui peuvent jouer un rôle délétère au niveau hépatocytaire et mitochondrial. [4] : Déterminer chez la souris les effets d'un régime alimentaire hyperlipidique enrichi en un AG inducteur du CYP2E1 sur la survenue de la stéatohépatite et caractériser les altérations métaboliques associées.

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

Master 2 avec formation en biologie, physiopathologie, nutrition et avec des compétences solides en biologie cellulaire et moléculaire. L'expérimentation animale serait un plus.

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

- Bucher S, Le Guillou D, Allard J, Pinon G, Begriche K, Tête A, Sergent O, Lagadic-Gossmann D, Fromenty B. Possible involvement of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in a cellular model of NAFLD progression induced by benzo[a]pyrene/ethanol co-exposure. **Oxid. Med. Cell. Longev.** **2018**; 2018: 4396403.
- Bucher S, Jalili P, Le Guillou D, Begriche K, Rondel K, Martinais S, Zalko D, Corlu A, Robin MA, Fromenty B. Bisphenol A induces steatosis in HepaRG cells using a model of perinatal exposure. **Environ. Toxicol.** **2017**, 32: 1024-1036.
- Michaut A, Le Guillou D, Moreau C, Bucher S, McGill MR, Martinais S, Gicquel T, Robin MA, Jaeschke H, Fromenty B. A cellular model to study drug-induced liver injury in nonalcoholic fatty liver disease: application to acetaminophen. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** **2016**, 292: 40-55.

Collaborations nationales et internationales :

**Collaborations nationales (principales)**

- Pr Valérie Paradis, Département de Pathologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France (depuis 2005 - 3 articles).
- Dr Gilles Labbe, Sanofi, Investigative Toxicology, Alfortville (depuis 2008 - 3 articles).
- Dr Annie Borgne-Sanchez, MITOLOGICS, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, Paris (depuis 2011 - 3 articles).
- Dr Daniel Zalko, UMR1331 Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRA, Toulouse (depuis 2017 - 2 articles).
- Dr Dominique Lagadic-Gossmann, UMR\_S 1085, Inserm, EHESP, IRSET (Institut de recherche en santé, environnement et travail) Université de Rennes, Rennes (depuis 2018 - 3 articles).

**Collaborations internationales**

- Dr Viviane Trak-Smayra, Pathology Department, Saint-Joseph University, Beirut, Lebanon (depuis 2011 - 3 articles).
- Pr Hartmut Jaeschke, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA (depuis 2012 - 2 articles).
- Dr Juliette Legler, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, Netherlands (depuis janvier 2019, dans le cadre du projet européen GOLIATH).
- Dr Angel Nadal, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) and Institute of Bioengineering, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Alicante, Spain (depuis janvier 2019, dans le cadre du projet européen GOLIATH).