



HAL
open science

L'invalidation génétique des protéines 4E-BP1/2 chez la souris induit l'insulino-résistance et une lipotoxicité au niveau musculaire

Olivier Le Bacquer, Kristell Combe, Jérôme Salles, Christophe Giraudet, Véronique Patrac, Christophe Montaurier, Alexandre Berry, Angélique Pion, F. Rossignon, Carla Domingues-Faria, et al.

► **To cite this version:**

Olivier Le Bacquer, Kristell Combe, Jérôme Salles, Christophe Giraudet, Véronique Patrac, et al.. L'invalidation génétique des protéines 4E-BP1/2 chez la souris induit l'insulino-résistance et une lipotoxicité au niveau musculaire. 9. Journée Scientifique du CRNH Auvergne, Nov 2016, Clermont-Ferrand, France. 27 p., 2016, Fascicule de la 9ème Journée Scientifique du CRNH Auvergne. hal-02742325

HAL Id: hal-02742325

<https://hal.inrae.fr/hal-02742325v1>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

9^{ème} Journée Scientifique du CRNH Auvergne

Pôle Physique des Cézeaux, 24 novembre 2016

Organisation : Bureau CRNH Auvergne



Programme

10h15 – 11h30 **Première session contenant 3 communications orales et 5 flash-posters**
Modérateurs : Adrien Rossary et Corinne Malpuech-Brugere

CO Clermont-Ferrand Axe 1

E2-Ub-conjugating enzymes in skeletal muscle atrophy

C Polge, A Claustre, C Deval, C Coudy, J. Aniort, L Combaret, D Béchet, D Attaix, D Taillandier

CO Lyon Axe 4

Activité physique pendant les traitements adjuvants du cancer du sein

O Febvey, M Touillaud, A-M Foucaut, M Morelle, S Berthouze, F Caldefie-Chezet, A Rossary, P Bachmann, O Tredan, M-P Vasson, B Fervers

CO Clermont-Ferrand Axe 3

Impact de facteurs biotiques et abiotiques du TGI humain sur la survie et la virulence des *Escherichia coli* Entérohémorragiques

C Cordonnier, G Jubelin, C Roussel, J Thevenot, G Le Bihan, W Galia, F Leriche, D Thevenot-Sergentet, T Van de Wiele, J Harel, A Bernalier-Donadille, M Alric, V Livrelli, S Blanquet-Diot

Flash-Posters

Axe 3

Lien entre dysbiose intestinale et hypersensibilité viscérale chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable

L Crouzet, E Delmas, C Dell'homme, C Habouzit, E Gaultier, V Theodorou, J Fioramonti, A Bernalier-Donadille

Axe 2

Impact de la matrice alimentaire sur la biodisponibilité et la capacité des polyphénols de la pomme à moduler un stress lipidique postprandial chez le mini porc

L-E Monfoulet, S Mercier, D Bayle, C LeBouvellec, C Dufour, G Istas, R Feliciano, A Rodriguez Mateos, D Rémond, D Milenkovic, P Borel, C Morand

Axe 4

Caractérisation de l'infiltrat immunitaire tumoral mammaire chez la souris C57BL/6 obèse

M Goepf, A Rossary, S Rougé, A Coston, M-C Farges, N Goncalves-Mendes, J Talvas, M-P Vasson

Axe 1

L'invalidation génétique des protéines 4E-BP1/2 chez la souris induit l'insulino-résistance et une lipotoxicité au niveau musculaire.

O Le Bacquer, K Combe, J Salles, C Giraudet, V Patrac, C Montaurier, A Berry, A Pion, F Rossignon, C Domingues Faria, C Guillet, Y Boirie, K Louche, C Moro, S Walrand

Axe 3

Projet DIAGRAM : Microbiotes fécaux de populations à habitudes alimentaires et risques cardiovasculaires différents

N Meunier, H Gkika, G Pounis, S Loupasaki, B Pereira, P Salen, R Richard, M de Lorgeril, JF Brugère

11h30 – 12h00 **Conférence**
Circulating miRNA as biomarkers for metabolic diseases
Sophie Rome (Carmen, Lyon)

12h15 – 13h30 **Repas**

13h30 – 15h15 **Deuxième session contenant 5 communications orales et 6 flash-posters**
Modérateurs : Didier Attaix et Annick Bernalier

CO Clermont-Ferrand Axe 3

Impact du microbiote sur l'homéostasie intestinale et le bien être

M Bonnet, P Poirier, E Baudu, M Defaye, C Nourrisson, V Bonnin, I Wawrzyniak, A Lashermes, N Barnich, D Ardid, F Delbac, F Carvalho

CO Clermont-Ferrand Axe 4

Impact d'un anti-estrogène sur le développement tumoral mammaire chez la souris C57BL/6 obèse en environnement enrichi

A Rossary, M Goepp, S Rougé, C Montaurier, M-C Farges, M-P Vasson

CO Lyon Axe 2

Les HDL de patients diabétiques ou enrichies avec des phospholipides oxydés inhibent l'agrégation plaquettaire

C Calzada, Q H Lê, E Véricel, B Ségrestin, M Guichardant, M Lagarde, P Moulin

CO Clermont-Ferrand Axe 1

High intensity interval training improves glucose metabolism in diabetic mice despite limited mitochondrial adaptations

V Chavanelle, N Boisseau, L Combaret, C Montaurier, G Delcros, YF Otero, P Denis, S Peltier, P Sirvent

CO Clermont-Ferrand Axe 2

Anthocyanins and endothelial protection: Identification of cellular and multi-targeted molecular mechanisms of action

I Krga, S Mercier, L.-E Monfoulet, C Morand, A Konic-Ristic, D Milenkovic

Flash-Posters

Axe 1

Neuregulin-1 decreases hepatic glucose production in db/db mice

YF Otero, A Teixeira, M Etienne, G Delcros, L Lantier, OP McGuinness, P Sirvent

Axe 2

Propriétés anti-inflammatoires des oxylipines dérivées du DHA

R Bosviel, L Joumard-Cubizolles, G Chinetti-Gbaguidi, D Bayle, C Copin, N Hennuyer, B Staels, G Zanoni, A Porta, L Balas, J-M Galano, C Oger, A Mazur, T Durand, C Gladine

Axe 2

Les fibres alimentaires solubles, en surnutrition, ralentissent la prise de poids et modulent le captage et le relargage des métabolites dans le foie

A B Mohamed, E Paufique, D Remond, G Della-Valle, H Chiron, B Cohade, J David, D Dardevet, J Dore, Polakof, I Savary-Auzeloux

Axe 3

Nutrition et régulation épigénétique de l'expression des gènes dans les cellules intestinales

E Gimier, A Agus, N Barnich, J Denizot

Axe 4

Impact du secrétome adipocytaire sur l'hormonothérapie dans le cancer du sein en situation de surpoids/obésité

L Delort, C Decombat, M Bernard-Vermerie, MP Vasson, A Mojallal, C Auxenfans, F Caldefie-Chézet

Axe 4

Cholestérol et résistance à la castration du cancer de la prostate

L Bousset, A Alioui, A Trousson, C De Jousineau, D Volle, L Morel, J-M Lobaccaro et S Baron

COMMUNICATIONS ORALES

CO1

E2-Ub-conjugating enzymes in skeletal muscle atrophy

C Polge, A Claustre, C Deval, C Coudy, J. Anjort, L Combaret,
D Béchet, D Attaix, D Taillandier

UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, INRA/UdA, Clermont-Ferrand

daniel.taillandier@inra.fr

Muscle wasting prevails in disuse and various diseases (cancer, sepsis, kidney failure, etc.). Enhanced proteolysis by the ubiquitin proteasome system (UPS) is responsible for this adaptation, including in humans. α -actin, myosin heavy chains and troponin I are myofibrillar proteins, which are UPS substrates. Other potential substrates include members of the troponin family, myosin light chains and telethonin.

The targeting specificity of the UPS relies on the capacity of an enzymatic cascade (E1, E2, E3) to first recognize and then label the substrates with a polyubiquitin chain. The recognition step is due to the numerous E3 ligases present in mammalian cells. MuRF1 is a muscle-specific E3 involved in the breakdown of myofibrillar proteins. However, MuRF1, as most E3 ligases, does not possess any catalytic activity and relies on cognate E2 (UBE2) enzymes for substrate polyubiquitination. The role of the 37 human E2s in atrophying muscles is poorly documented¹. We recently showed that UBE2B is involved in the MuRF1-independent targeting of non-sarcomeric α -actin and myosin heavy chain². We also found that UBE2D2, an E2 widely used with MuRF1 in *in vitro* ubiquitination assays, does not exhibit any affinity for MuRF1³. By contrast we identified five E2 enzymes interacting with MuRF1. The MuRF1-E2 couples differentially supported UPS proteolysis in heterologous cells. MuRF1-E2 interactions were stabilized by the presence of a substrate, suggesting an unknown substrate-dependent allosteric mechanism.

¹Polge et al. Role of E2-Ub-conjugating enzymes during skeletal muscle atrophy. *Front Physiol* 6:59, 2015; ²Polge et al. UBE2B is implicated in myofibrillar protein loss in catabolic C2C12 myotubes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 7:377-87, 2016; ³Polge C et al. UBE2D2 is not involved in MuRF1-dependent muscle wasting during hindlimb suspension. *Int J Biochem Cell Biol.* 79: 488-93, 2016.

CO2

Activité physique pendant les traitements adjuvants du cancer du sein

O Febvey⁽¹⁾, M Touillaud^(1,2), AM Foucaut⁽³⁾, M Morelle⁽⁴⁾, S Berthouze⁽⁵⁾, F Caldefie-Chézet⁽⁶⁾, A Rossary⁽⁶⁾, P Bachmann⁽⁸⁾, O Trédan⁽⁹⁾, MP Vasson^(6,7), B Fervers^(1,2)

(1) Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon

(2) Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, UMR INSERM 1052-CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Lyon

(3) Laboratoire Educations et Pratiques de Santé EA 3412, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Bobigny

(4) Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon

(5) Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne

(6) UMR 1019, Unité de Nutrition humaine, Clermont Université, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand

(7) Unité de Nutrition, CHU, Centre Jean Perrin, CLARA, Clermont-Ferrand

(8) Unité de Nutrition et Diététique, Centre Léon Bérard, Lyon

(9) Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

olivia.febvey@lyon.unicancer.fr

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet d'une intervention d'activité physique (AP) concomitante aux traitements adjuvants du cancer du sein sur l'évolution des hormones et cytokines circulantes. L'objectif secondaire était d'évaluer les relations entre niveaux d'AP et taux circulants d'hormones et de cytokines.

Des femmes débutant une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein localisé ont participé à un essai randomisé évaluant la faisabilité d'une intervention de 6 mois d'AP *versus* la prise en charge diététique habituelle. Les taux circulants des marqueurs biologiques (insuline, *insulin-like growth factor 1* [IGF1], estradiol, adiponectine, leptine, interleukine 6 [IL6] et facteur de nécrose tumorale α [TNF α]) étaient mesurés en début d'intervention et à 6 mois. Le niveau d'AP était évalué à l'aide de l'*International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ).

L'intervention d'AP n'a pas induit d'amélioration significative des taux d'hormones et de cytokines comparée au bras témoin. Dans une analyse de l'ensemble de la cohorte (n=58), le taux d'IGF1 était significativement associé à l'évolution du niveau d'AP des patientes (p=0,03). Après 6 mois, le taux d'IGF1 a diminué de 11,2% chez les femmes ayant maintenu ou atteint un niveau élevé d'AP (≥ 3000 MET-minutes/semaine), tandis qu'il a augmenté de 12,4% chez les femmes présentant un niveau modéré ou faible d'AP à 6 mois.

Ces résultats suggèrent un effet bénéfique d'un niveau élevé d'AP (équivalent à 2h20 de marche active par jour) sur le taux circulant d'IGF1, précédemment relié au pronostic du cancer du sein. D'autres études à plus grande échelle évaluant différentes modalités d'intervention sont essentielles pour améliorer les connaissances sur l'intérêt potentiel de l'activité physique pendant et après les traitements adjuvants du cancer.

CO3

Impact de facteurs biotiques et abiotiques du TGI humain sur la survie et la virulence des *Escherichia coli* Entérohémorragiques

C Cordonnier^(1,2), G Jubelin⁽³⁾, C Roussel^(1,4), J Thevenot^(1,2), G Le Bihan⁽⁵⁾, W Galia⁽⁶⁾, F Leriche⁽⁶⁾, D Thevenot-Sergentet⁽⁷⁾, T Van de Wiele⁽⁴⁾, J Harel⁽⁵⁾, A Bernalier-Donadille⁽³⁾, M Alric⁽¹⁾, V Livrelli⁽²⁾, S Blanquet-Diot⁽¹⁾

(1) EA 4678 CIDAM, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France

(2) M2iSH UMR INSERM/Université d'Auvergne, U1071 USC-INRA 2018, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France

(3) UR454 INRA Centre Auvergne Rhône Alpes, Saint-Gènes-Champanelle, France

(4) CMet, Université de Gand, Gand, Belgique

(5) CRIPA, Université de Montréal, Montréal, Canada

(6) CALYTISS, VetAgro Sup Campus agronomique Clermont, Lempdes, France

(7) UMR 5557 CNRS, VetAgro Sup Campus Vétérinaire Lyon et Université de Lyon, Lyon, France

stephanie.blanquet@udamail.fr

Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) sont responsables de toxi-infections alimentaires pouvant évoluer vers des atteintes potentiellement mortelles comme le syndrome hémolytique et urémique. O157:H7 est le principal sérotype impliqué dans les épidémies et les cas sporadiques d'infections à EHEC. Même si ils jouent un rôle clé dans le processus infectieux, la survie des EHEC et la régulation de leurs facteurs de virulence dans l'environnement digestif humain restent mal connus. Par ailleurs, l'absence de traitement spécifique a conduit à s'intéresser à des stratégies thérapeutiques alternatives comme l'utilisation de probiotiques.

L'objectif de ces travaux est d'étudier l'impact de facteurs biotiques (microbiote intestinal, probiotiques) et/ou abiotiques (paramètres physicochimiques) de l'environnement digestif humain sur la survie et la virulence d'*E. coli* O157:H7, à l'aide de modèles *in vitro* (systèmes digestifs artificiels) et *in vivo* (anses iléales de souris, rats à flore humaine) complémentaires.

Nous avons ainsi pu montrer que des différences entre les paramètres physicochimiques de l'environnement digestif de l'adulte et de l'enfant pouvaient expliquer, du moins pour partie, la plus grande sensibilité des enfants aux infections à EHEC. De plus, le microbiote intestinal module la virulence d'*E. coli* O157:H7 et pourrait donc influencer l'évolution de l'infection. Enfin, la souche probiotique *S. cerevisiae* CNCM I-3856 module favorablement l'activité métabolique du microbiote intestinal, réduit significativement l'expression des gènes *stx* ainsi que l'interaction du pathogène avec les plaques de Peyer.

Ces travaux permettent une meilleure compréhension des processus physiopathologiques impliqués dans les infections à EHEC et des mécanismes associés à l'effet antagoniste de probiotiques.

CO4

Impact du microbiote sur l'homéostasie intestinale et le bien être

M Bonnet⁽¹⁾, P Poirier⁽²⁾, E Baudu^(1,3), M Defaye^(2,3), C Nourrisson⁽³⁾, V Bonnin^(1,2), I Wawrzyniak⁽²⁾, A Lashermes⁽³⁾, N Barnich⁽¹⁾, D Ardid⁽³⁾, F Delbac⁽²⁾, F Carvalho⁽³⁾

(1) M2iSH, UMR Inserm/Uda 1071, 63000 Clermont-Ferrand, France

(2) LMGE, UMR 6023 CNRS, 63000 Clermont-Ferrand, France

(3) Neurodol, UMR Inserm/Uda 1107, 63000 Clermont-Ferrand, France

mathilde.bonnet@udamail.fr

L'homéostasie intestinale résulte d'interactions complexes entre la muqueuse intestinale, le système immunitaire et le microbiote. Toute modification de cet équilibre peut avoir des répercussions délétères chez l'hôte qui peuvent aller de pathologies fonctionnelles (syndrome de l'intestin irritable ou SII), inflammatoires (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) jusqu'au cancer colorectal. Le microbiote intestinal représente un acteur majeur de cette homéostasie. Sa modification, ou dysbiose, peut entraîner des répercussions au niveau de la muqueuse intestinale mais également au niveau central notamment via l'axe cerveau/intestin pouvant se traduire par l'apparition d'une hypersensibilité à l'origine de douleurs abdominales, à une inflammation ou alors induire des effets tumorigènes. C'est dans ce contexte qu'a été proposé le projet *Microbiote, Homéostasie Intestinale et Bien-être*, financé par la Région Auvergne-Rhône-Alpes (programme *Thématiques Emergentes 2015*). L'objectif de ce projet est d'étudier les altérations du microbiote dans différents contextes de pathologies coliques et surtout les répercussions sur le bien-être (douleur, stress, dépression, cognition...). Nous avons tout d'abord développé deux modèles animaux infectieux de SII : le premier chez la souris suite à une infection à *Citrobacter rodentium*, le deuxième à l'aide d'une infection avec un parasite intestinal, *Blastocystis*. Les modifications induites au niveau la muqueuse intestinale (modifications histologiques, perméabilité, micro-inflammation) et du microbiote sont en cours d'étude ainsi que les répercussions sur le bien-être de l'hôte via l'étude de la sensibilité colique (distensions colorectales, activation des voies de la douleur). Les modifications induites au niveau de l'axe intestin-cerveau seront analysées via l'étude des perturbations des voies nerveuses (système nerveux entérique, ganglions sensitifs dorsaux) et de marqueurs sanguins (métabolites bactériens, corticostérone).

A terme, ce projet permettra de mieux appréhender les mécanismes mis en jeu dans les perturbations du bien-être en lien avec des modifications du microbiote afin de les cibler par de nouvelles approches thérapeutiques (probiotiques, antibiotiques, transfert de microbiote) pour améliorer la prise en charge des patients.

CO5

Impact d'un anti-estrogène sur le développement tumoral mammaire chez la souris C57BL/6 obèse en environnement enrichi

**A Rossary⁽¹⁾, M Goepf⁽¹⁾, S Rougé⁽¹⁾, C Montaurier⁽²⁾, M-C Farges⁽¹⁾,
M-P Vasson^(1,2)**

(1) UMR 1019 INRA, Unité de Nutrition Humaine, Clermont Université, Université d'Auvergne, CRNH-Auvergne, BP 10448, Clermont-Ferrand

(2) Unité de Nutrition, CHU, Centre Jean Perrin, CLARA, Clermont-Ferrand

adrien.rossary@udamail.fr

L'obésité est un facteur de risque du cancer du sein après la ménopause. La pratique régulière d'une activité physique est reconnue comme étant un facteur protecteur. Par ailleurs, l'administration d'anti-estrogène (tamoxifène) contribue à limiter le risque de récurrence de cancer du sein.

Notre objectif est d'évaluer, dans un modèle murin de tumeur mammaire orthotopique syngénique, l'impact d'un anti-estrogène (tamoxifène) associé à un régime obésogène (HL) sur la croissance tumorale et la réponse cellulaire immunitaire. En parallèle, l'effet de l'environnement enrichi (EE), stimulant l'activité physique spontanée (APS) et les interactions sociales, est caractérisé.

Le régime HL vs un régime standard (SD) induit une diminution de l'APS et un déséquilibre métabolique (hyperglycémie, hyperlipidémie) assorti d'une augmentation de la masse grasse sans modification de la masse maigre. L'hypertrophie des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions) est corrélée à l'augmentation du volume tumoral (rate : $r=0,4652$, $p=0,0004$). Le phénotypage des cellules immunitaires infiltrées dans la tumeur révèle, sous régime HL vs SD, une augmentation des populations immunosuppressives. Le tamoxifène induit en régime SD une réduction de la croissance tumorale, effet qui est aboli sous régime HL. L'EE induit un gain d'APS de 40% et une réduction de la croissance tumorale ($p<0,05$). Il limite les désordres métaboliques et favorise la réponse immunitaire anti-tumorale. De plus, l'EE améliore la réponse au tamoxifène et renforce son effet inhibiteur sur la croissance tumorale.

Ce modèle démontre le rôle des estrogènes dans le développement tumoral en situation d'obésité et permet de caractériser les mécanismes de résistance aux anti-estrogènes.

CO6

Les HDL de patients diabétiques ou enrichies avec des phospholipides oxydés inhibent l'agrégation plaquettaire

C Calzada⁽¹⁾, QH Lê⁽¹⁾, E Véricel⁽¹⁾, B Ségrestin⁽²⁾, M Guichardant⁽¹⁾, M Lagarde⁽¹⁾, P Moulin^(1,2)

(1) Laboratoire CarMeN, Université de Lyon, Inserm U.1060,
UMR.1397 INRA, IMBL, INSA-Lyon, Villeurbanne

(2) Fédération d'Endocrinologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon Bron

catherine.calzada@insa-lyon.fr

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à un risque athéro-thrombotique élevé et à un stress oxydant aggravé par une hyperglycémie chronique. Les lipoprotéines de haute densité (HDL) possèdent des propriétés anti-athérogènes et subissent des modifications glycoxydatives au cours du diabète. Il n'existe que très peu d'études sur les effets des HDL de patients DT2 sur les fonctions plaquettaires. Notre principal objectif a été de déterminer les effets d'HDL modifiées par glycoxydation *in vitro* ou isolées de patients DT2 sur les plaquettes sanguines humaines.

Comparativement aux HDL de témoins, les HDL glycoxydées possèdent des proportions moindres d'acides linoléique et arachidonique dans les phospholipides (PL) et les esters de cholestérol, et des concentrations plus élevées de dialdéhyde malonique (MDA). Les concentrations des acides hydroxy-octadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) et hydroxy-eicosatétraénoïque (15-HETE) sont augmentées dans toutes les classes lipidiques et en particulier dans les PL, à la fois dans les HDL glycoxydées et de DT2. Nous avons montré que les HDL glycoxydées et de DT2 inhibent fortement l'agrégation plaquettaire induite par le collagène *via* le récepteur SR-BI. Ces HDL glycoxydées diminuent également la phosphorylation des p38 MAPK et cPLA₂ plaquettaires. Des HDL de témoins enrichies avec du PC(16:0/13-HODE), une phosphatidylcholine oxydée présente en quantité importante dans les HDL glycoxydées, inhibent fortement l'agrégation plaquettaire alors que celles enrichies avec le précurseur PC(16:0/18:2) sont sans effet sur les plaquettes.

Nos résultats montrent que certaines espèces phospholipidiques oxydées pourraient médier les effets inhibiteurs des HDL glycoxydées *in vitro* ou de patients DT2 sur l'agrégation plaquettaire.

CO7

High intensity interval training improves glucose metabolism in diabetic mice despite limited mitochondrial adaptations

V Chavanelle^(1,3), N Boisseau⁽¹⁾, L Combaret⁽²⁾, C Montaurier⁽²⁾, G Delcros⁽¹⁾, YF Otero⁽¹⁾, P Denis⁽²⁾, S Peltier⁽³⁾, P Sirvent⁽¹⁾

(1) AME2P, EA 3533, 63000 Clermont Ferrand

(2) UNH, UMR 1019, Clermont-Ferrand

(3) Valbiotis SAS, La Rochelle

Vivien.chavanelle@valbiotis.com

Recent studies have proved in patients with type 2 diabetes the positive effects of High Intensity Interval Training (HIIT) programs on hyperglycemia and muscle mitochondrial capacity. The aim of this work was to compare the effects of HIIT with a traditional Moderate Intensity Continuous Training (MICT) on glucose metabolism and mitochondrial function in diabetic mice.

25 db/db mice aged 6 weeks were subdivided into MICT group, HIIT group, or control group (CON). Animals in the training groups ran on a treadmill 5 days/week during 10 weeks. In vivo, ex vivo and post-mortem biochemical measurements were performed at the end of the protocol.

HIIT lowered fasting glycemia (-40% vs CON) and HbA1c (-20% vs CON), and improved response to starch and insulin tolerance tests vs CON group. No changes were noted in MICT group regarding the glucose homeostasis. 24h respiratory exchange ratio was increased in HIIT (+6% vs CON) and MICT group (+4% vs CON) after the training program but without any changes in 24h total energy expenditure. ETC protein content was increased in HIIT vs CON, whereas other mitochondrial density markers were unchanged. Western blot analysis revealed a significant increase of muscle Glut4 content and higher Akt phosphorylation ratios only in HIIT group.

This study showed that HIIT may improve glucose metabolism more efficiently than traditional MICT in diabetic mice by mechanisms independent of mitochondrial adaptations. As already reported in the literature, intact leptin signaling might be necessary for exercise-induced adaptation of mitochondrial function through AMPK and Sirt1 in the muscle.

CO8

Anthocyanins and endothelial protection: Identification of cellular and multi-targeted molecular mechanisms of action

I Krga^(1,2), S Mercier⁽¹⁾, L-E Monfoulet⁽¹⁾, C Morand⁽¹⁾, A Konic-Ristic⁽²⁾, D Milenkovic⁽¹⁾

(1) INRA, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, France.

(2) Centre of Research Excellence in Nutrition and Metabolism, Institute for Medical Research, University of Belgrade, Serbia

Dragan.milenkovic@inra.fr

Epidemiological studies suggest a protective role of dietary anthocyanins, micronutrients present mainly in berries, against cardiovascular diseases. Clinical and pre-clinical studies showed effects on improvements in endothelial function, modulation of inflammation or decreased atherosclerosis development. However, the underlying cellular and molecular mechanisms still remain unknown. The aim of the present study was to investigate the effect of anthocyanins and their gut metabolites identified in plasma on monocyte adhesion to TNF α -stimulated endothelial cells, the initial step of atherosclerosis development.

Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were exposed to cyanidin-3-O-glucoside, cyanidin-3-O-galactoside, cyanidin-3-O-arabinoside, delphinidin-3-O-glucoside, peonidin-3-O-glucoside and 4-hydroxybenzaldehyde for 3 hours and to protocatechuic, ferulic, hippuric and vanillic acid for 18h at physiologically-relevant concentrations, all at 0.1 μ M, 0.2 μ M, 0.5 μ M, 1 μ M and 2 μ M. Subsequently, HUVECs were stimulated with TNF α (1ng/ml) for 4 hours followed by 15 minutes incubation with monocytes. Monocytes adhesion to HUVECs was determined using the flow cytometry.

This study showed that exposure of HUVECs to cyanidin-3-O-galactoside, cyanidin-3-O-arabinoside, delphinidin-3-O-glucoside and peonidin-3-O-glucoside significantly attenuated monocyte adhesion at 0.1 μ M by 27.4% in average. Ferulic acid decreased adhesion at 1 μ M and 2 μ M by 28.5%, hippuric at 2 μ M by 18.1% and protocatechuic by 36.5% at all concentrations. Exposure of HUVECs to mixture of compounds used in 3-hour exposure period, resulted in adhesion decrease by 28.3%. A significant decrease in monocyte transendothelial migration when HUVECs were pre-exposed to the mixture of these compounds has also been observed. In order to identify molecular mechanisms underlying the observed effects, impact of these metabolites on genes expression and miRNA have been performed using TLDA and microarrays approche respectively, as well as the impact on cell signalling pathways involved in the observed nutrigenomic effects.

In conclusion, this study showed the biological potency of plasma anthocyanins and their gut metabolites to modulate the adhesion of monocyte to endothelial cells at physiologically-relevant concentrations. The ongoing analyses of the nutrigenomics data suggest that these molecules present complex mechanisms of action underlying their protective effect on endothelial cell function.

POSTERS

Lien entre dysbiose intestinale et hypersensibilité viscérale chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable

L Crouzet⁽¹⁾, E Delmas⁽¹⁾, C Del'Homme⁽¹⁾, C Habouzit⁽¹⁾, E Gaultier⁽²⁾, V Theodorou⁽²⁾, J Fioramonti⁽²⁾, A Bernalier-Donadille⁽¹⁾

(1) INRA UR454 Microbiologie, F-63122 Saint Genès-Champanelle France

(2) INRA UMR 1331 Neurogastroenterology and Nutrition, F-31000 Toulouse France

laureen.crouzet@inra.fr

Les altérations de la composition du microbiote intestinal et l'hypersensibilité viscérale sont deux caractéristiques principales du syndrome de l'intestin irritable (SII). Chez les sujets atteints de SII, la dysbiose au sein du microbiote intestinal se traduit par des altérations fonctionnelles. Des rats axéniques inoculés avec le microbiote fécal de patients SII ont montré des changements métaboliques, en particulier une augmentation des productions de sulfures, ainsi que le développement d'une hypersensibilité viscérale. Le but de notre étude était de déterminer comment la dysbiose microbienne des sujets SII pouvait participer à la physiopathologie du SII en se focalisant sur la communauté sulfato-réductrice (SRB).

L'administration d'une souche SRB (*Desulfovibrio* sp), isolée à partir d'un sujet atteint de SII, a induit des modifications de la composition et de l'activité du microbiote intestinal chez des rats gnotobiotiques hébergeant un microbiote intestinal humain sain (rat HMA) mais aussi chez des rats conventionnels. Une augmentation des concentrations en sulfures caecaux et en acétate a ainsi été observée tandis que la concentration en butyrate était diminuée. Enfin, la réponse à la distension colorectale a été augmentée chez les deux modèles animaux (HMA et conventionnels) après administration de la souche SRB, traduisant l'apparition d'une hypersensibilité viscérale.

Ces résultats confirment l'hypothèse du rôle de la dysbiose microbienne dans la physiopathologie du SII. Ils démontrent que la modulation du microbiote intestinal, et en particulier de la communauté SRB, est associée à la genèse de l'hypersensibilité viscérale. L'identification du microbiote intestinal comme agent modulateur de la sensibilité viscérale représente une opportunité pour le développement de nouveaux traitements pour le SII.

P2

Impact de la matrice alimentaire sur la biodisponibilité et la capacité des polyphénols de la pomme à moduler un stress lipidique postprandial chez le mini porc

L-E Monfoulet⁽¹⁾, S Mercier⁽¹⁾, D Bayle⁽¹⁾, C. LeBouvellec⁽⁴⁾, C. Dufour⁽⁴⁾, G Ista⁽³⁾, R Feliciano⁽³⁾, A Rodriguez Mateos⁽³⁾, D Rémond⁽¹⁾, D Milenkovic⁽¹⁾, P Borel⁽²⁾, C Morand⁽¹⁾

(1) INRA, UMR 1019, Equipe NutriVasc, UNH, CRNH Auvergne, F-63000 CLERMONT-FERRAND
Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, F-63000
CLERMONT-FERRAND

(2) INRA, UMR 1260 INRA/1062 INSERM/Université Aix-Marseille – Unit of Nutrition Obesity & risk
of Thrombosis, Marseille, France

(3) University of Düsseldorf, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Medical
Faculty, University of Düsseldorf, Germany

(4) UMR 408 SQPOV, Avignon

laurent-emmanuel.monfoulet@clermont.inra.fr

Food matrix is known to interact with some dietary constituents during digestion. These interactions may potentially affect the metabolism and bioavailability of some plant foods bioactives, and as a consequence modulate their biological effects. In this context, the aim of this study was to determine the effect of food matrix on the bioavailability of apple polyphenols and the ability of the circulating metabolites of apple flavanols to modulate the cell response to a postprandial metabolic stress induced acutely in minipigs.

Adult yucatan minipigs (n=5, male) were assigned to a random treatment sequence of high-fat meals non supplemented or supplemented with either 250g of raw apple, 250g of apple puree or 1.4g of apple polyphenols extract, with a 7-days washout period between treatments. Each supplementation provided 155mg of flavanol monomers (catechin and epicatechin). At each treatment, fasting- and 1h-, 2h-, 3h-postprandial blood samples were collected. At each time point, the concentrations in flavanol monomers were evaluated on hydrolyzed serum using UPLC-Q-TOF MS. Results show that whatever the administration mode, the peak of flavanol monomers was obtained 3h after the intake. During the postprandial phase, a high fat load is known to induce both oxidative and inflammatory stress, leading to an acute activation of endothelial and immune cells. Through an ex vivo approach, using the sera sampled from pig during the post-prandial period, we investigate the capability of flavanol metabolites to modulate this acute activation in cell experiments. Endothelial cells isolated from porcine aorta are exposed to fasting and 3h-postprandial sera for 4 hours prior to perform an adhesion assay of monocytes to endothelial cells. In addition, on porcine PBMCs isolated from 3h-postprandial blood samples we assess the effect of apple flavanols on the gene expression profile using microarray analysis. These experiments are still ongoing and results will be available soon

P3

Caractérisation de l'infiltrat immunitaire tumoral mammaire chez la souris C57BL/6 obèse

M Goep⁽¹⁾, **A Rossary**⁽¹⁾, **S Rougé**⁽¹⁾, **A Coston**⁽¹⁾, **M-C Farges**⁽¹⁾, **N Goncalves-Mendes**⁽¹⁾, **J Talvas**⁽¹⁾, **M-P Vasson**^(1,2)

(1) UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, Clermont Université, Université d'Auvergne, CRNH-Auvergne, BP 10448, Clermont-Ferrand

(2) Unité de Nutrition, CHU, Centre Jean-Perrin, CLARA, Clermont-Ferrand

marie.goep@udamail.fr

La réponse immunitaire systémique et tissulaire joue un rôle-clé dans la prévention du développement tumoral. Notre objectif est d'évaluer les modifications de l'infiltrat immunitaire tumoral dans un modèle murin syngénique orthotopique de carcinogenèse mammaire en situation d'obésité.

Des souris femelles C57BL/6 âgées (33 semaines) ovariectomisées, nourries avec un régime Hyperlipidique (HL) ou Standard (SD), ont reçu une injection de cellules tumorales (EO771) par la technique « fatpad ».

Au sacrifice, un phénotypage des cellules immunitaires intra-tumorales a été réalisé par cytométrie en flux.

Le phénotypage des cellules immunitaires intra-tumorales révèle, sous régime HL vs SD, une augmentation des populations immunosuppressives (MDSC : 278 ± 42 vs 57 ± 17 cellules (C) /mg tumeur (T), $p=0,02$; LTreg : $1,2 \pm 0,3$ vs $11,23 \pm 17,4$ C /mg T, $p=0,013$), associée à une modification de la répartition des sous-types de lymphocytes T (LTc / LTreg : $1,4 \pm 0,1$ vs $12 \pm 6,8$, $p=0,05$). De plus une tendance à l'augmentation des populations anti-tumorales est observée (NKT : 364 ± 70 vs 491 ± 113 C /mg T, $p=0,13$; NK : $7,4 \pm 1,41$ vs 43 ± 16 C /mg T, $p=0,013$).

Ainsi, le régime HL favorise la migration des cellules immunitaires depuis les organes lymphoïdes secondaires vers la tumeur, induisant une repolarisation de l'infiltrat immunitaire tumoral en faveur des cellules immunosuppressives impliquées dans le processus de carcinogenèse en dépit d'une immunosurveillance renforcée.

L'invalidation génétique des protéines 4E-BP1/2 chez la souris induit l'insulino-résistance et une lipotoxicité au niveau musculaire

O Le Bacquer⁽¹⁾, K Combe⁽¹⁾, J Salles⁽¹⁾, C Giraudet⁽¹⁾, V Patrac⁽¹⁾, C Montaurier⁽¹⁾, A Berry⁽¹⁾, A Pion⁽¹⁾, F Rossignon⁽¹⁾, C Domingues Faria⁽¹⁾, C Guillet⁽¹⁾, Y Boirie⁽¹⁾, K Louche⁽²⁾, C Moro⁽²⁾, S Walrand⁽¹⁾

(1) UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, INRA/Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand

(2) Inserm UMR1048, Institut des Maladies Cardiovasculaires et Métaboliques, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

Olivier.le-bacquer@inra.fr

mTOR (mammalian Target of rapamycin) est un nœud métabolique qui en réponse aux nutriments et facteurs de croissance régule de nombreux processus cellulaires. Une suractivation de mTOR est souvent observée dans les tissus de patients obèses ou les modèles animaux d'obésité et associée à l'insulinorésistance. Cependant, le rôle précis des différentes cibles de mTOR dans l'installation des désordres métaboliques est encore peu exploré. Chez la souris, la délétion des protéines 4EBP1 et 4EBP2 (cibles de mTOR) au niveau du corps entier provoque une sensibilité accrue à l'induction de l'obésité en favorisant l'adipogenèse et l'insulino-résistance. L'objectif de cette étude était de déterminer chez la souris l'impact de la délétion de 4EBP1 et 4EBP2 sur la lipotoxicité musculaire en réponse à un régime riche en graisses.

Des souris sauvages (WT) et invalidées pour les protéines 4EBP1 et 2 (4EBP1/2 Double KO, DKO) ont reçu un régime standard (STD. 3,79kcal/g de régime) ou riche en graisses (HFD. 4,60kcal/g) pendant 20 semaines. A la fin de ce régime des tests ITT et ipGTT ont été réalisés pour mesurer le degré d'insulinorésistance et de tolérance au glucose. Les contenus intramusculaires en lipides, céramides et sphingomyélines ont été mesurés par chromatographie gazeuse et HPLC-MS afin de caractériser les atteintes lipidiques musculaires. L'expression des gènes impliqués dans le transport des acides gras, le métabolisme des lipides et la bêta-oxydation a été mesurée dans le muscle par PCR quantitative. L'expression d'ATGL a été mesurée par western blot et l'activité ATGL mesurée. Les résultats ont été analysés par ANOVA à 2 voies.

Le régime HFD induit une prise de poids chez les souris WT et DKO, avec une prise de masse musculaire plus importante chez les souris DKO ($p < 0.01$). Les souris DKO développent également une insulinorésistance et une intolérance au glucose plus importante que les souris WT ($p < 0.01$). Le régime HFD induit une accumulation intramusculaire similaire des TG chez les souris WT et DKO, et une accumulation plus importante de DG (+44%, $p < 0.01$), céramides (+22%, $p < 0.05$), et sphingomyélines (+30%, $p < 0.01$) chez les souris DKO. L'expression protéique et l'activité ATGL ne sont pas modifiées en régime HF quel que soit le génotype. L'accumulation intramusculaire de lipides est associée à une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans le transport des AG (i.e. FATP, CD36), le métabolisme des TG (GPAT1, AGPAT1 et DGAT1) et la bêta-oxydation (MCAD et CPT1B).

L'invalidation de 4EBP1 et 4EBP2 favorisent l'accumulation ectopique de lipides au niveau musculaire en réponse à un régime riche en graisses. Cet effet ne semble pas être dû à une modification de l'activité de la lipase ATGL mais serait associé à une augmentation de la captation des AG et à des modifications du métabolisme des lipides.

P5

Projet DIAGRAM : Microbiotes fécaux de populations à habitudes alimentaires et risques cardiovasculaires différents

**N Meunier⁽¹⁾, H Gkika⁽²⁾, G Pounis⁽³⁾, S Loupasaki⁽²⁾, B Pereira⁽¹⁾, P Salen⁽⁴⁾, R Richard⁽¹⁾,
M de Lorgeril⁽⁴⁾, JF Brugère⁽¹⁾**

(1) CHU Clermont-Ferrand et CRNH Auvergne, France

(2) Mediterranean Agronomic Institute of Chania, Grèce

(3) IRCSS NeuroMed, Pozilli, Italie

(4) TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525 – Université Grenoble Alpes

Jf.brugere@udamail.fr

Les auvergnats présentent un risque cardiovasculaire supérieur à la moyenne nationale, et fortement supérieur aux Italiens et Crétois. Le régime méditerranéen est par ailleurs reconnu pour ses bénéfices santé au niveau cardiovasculaire. Enfin, des métabolites microbiens intestinaux de l'alimentation participent aux maladies cardiovasculaires. En conséquence, le projet pilote DIAGRAM vise à déterminer si des profils microbiens intestinaux sont associés à une plus ou moins forte adhérence à un régime méditerranéen traditionnel.

Ainsi, une trentaine de volontaires sont actuellement recrutés sur 3 sites géographiques (IRCSS NeuroMed, Pozilli, Italie ; Mediterranean Agronomic Institute of Chania, Grèce ; CRNH Auvergne, France). Après renseignements des données anthropométriques et alimentaires, un recueil de selles permettra le séquençage de masse du marqueur microbien 16S et ainsi la détermination de la composition du microbiote fécal de chacun de ces individus. Les microbiomes seront comparés les uns aux autres selon les données alimentaires et géographiques. Les capacités fonctionnelles de ces microbiotes seront également initialement déduites des données 16S, et une attention plus particulière sera portée sur des groupes supposés délétères ou bénéfiques vis-à-vis du risque cardiovasculaire.

En conclusion, ce projet pilote permettra de documenter une éventuelle association entre régime méditerranéen et composition microbienne intestinale dans des populations à risques cardiovasculaires différents. Ces données préliminaires ouvriront la voie à d'autres études plus approfondies, en particulier métagénomiques, afin de déterminer prévalence et l'importance de voies métaboliques microbiennes délétères ou protectrices vis-à-vis de métabolites intestinaux impliqués dans les maladies cardiovasculaires.

P6

Neuregulin-1 decreases hepatic glucose production in db/db mice

YF Otero⁽¹⁾, A Teixeira⁽¹⁾, M Etienne⁽¹⁾, G Delcros⁽¹⁾, L Lantier^(2,3), OP McGuinness^(2,3), P Sirvent⁽¹⁾

(1) AME2P, Université Blaise Pascal, 63000 Clermont Ferrand, France

(2) Molecular Physiology and Biophysics Department, School of Medicine, Vanderbilt University, USA

(3) Mouse Metabolic Phenotyping Center, Vanderbilt University, USA

Yolanda.otero@univ-bpclermont.fr

Previous studies from our laboratory had shown that neuregulin-1 (NRG1) has a role in glucose homeostasis, improving glucose tolerance in db/db mice. A predominant role of the liver has been suggested, since NRG1 receptors were activated only in the hepatic tissue. Our aim was to study whole body insulin sensitivity and hepatic response to an acute treatment with NRG1.

Three hour fasted 9-week old db/db mice were injected with NRG1 (50µg/kg) or saline (SAL) as control. After 2h, a hyperinsulinemic-euglycemic clamp was performed. A different group under the same conditions, was used to study hepatic signalling after NRG1 or SAL injection.

Two hours after injection, insulin levels were lower in db/db mice injected with NRG1. As consequence, this group of mice showed lower glucose infusion rate (GIR) during the clamp. Despite lower insulin levels, glucose turnover and hepatic glucose production were significantly decreased in the presence of NRG1. Tissue-specific glucose uptake was not different. Liver Akt phosphorylation (Ser 473) ratio was significantly higher in db/db mice 2h after NRG1 treatment. GSK3-β phosphorylation (Ser9) ratio was not different. Hepatic gene expression of G6pc was lower in db/db mice treated with NRG1. Hepatic glycogen content was not different among groups.

In conclusion, acute treatment with NRG1 caused a decrease in insulin levels, glucose turnover, and hepatic glucose production during the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. The stronger inhibition with lower insulin levels, may reflect an increase in hepatic insulin sensitivity and/or a direct effect of NRG1 on hepatic glucose production. The increased Akt phosphorylation ratio and decreased G6pc gene expression could be involved in the mechanism used by NRG1.

Propriétés anti-inflammatoires des oxylipines dérivées du DHA

**R Bosviel⁽¹⁾, L Joumard-Cubizolles⁽¹⁾, G Chinetti-Gbaguidi^(2,3), D Bayle⁽¹⁾, C Copin⁽²⁾,
N Hennuyer⁽²⁾, B Staels⁽²⁾, G Zanoni⁽⁴⁾, A Porta⁽⁴⁾, L Balas⁽⁵⁾, J-M Galano⁽⁵⁾, C Oger⁽⁵⁾,
A Mazur⁽¹⁾, T Durand⁽⁵⁾, C Gladine⁽¹⁾**

(1) INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

(2) Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011, EGID, F-59000 Lille, France

(3) University of Côte d'Azur, CHU, Inserm, CNRS, IRCAN, France

(4) University of Pavia, Pavia, Italy

(5) IBMM, UMR 5247 CNRS/UM/ENSCM, Montpellier, France

cecile.gladine@inra.fr

Whereas the anti-inflammatory properties and mechanisms of action of long chain ω 3 PUFAs have been abundantly investigated, research gaps remain regarding the respective contribution and mechanisms of action of their oxygenated metabolites collectively known as oxylipins. A dose-dependent and comparative study was conducted using human primary macrophages. The aim was to compare the anti-inflammatory activity of two types of DHA-derived oxylipins including protectins (NPD1 and PDX), formed through lipoxygenase pathway and the neuroprostanes (14-A_{4t}- and 4-F_{4t}-NeuroP) formed through free-radical mediated oxygenation and suspected to be new anti-inflammatory mediators. Considering the potential ability of these lipid mediators to bind PPARs and knowing the central role of PPARs in the regulation of macrophage inflammatory response, transactivation assays was performed to compare the ability of protectins and neuroprostanes to activate PPARs. All molecules significantly reduced LPS-stimulated expression of cytokines but not at the same doses. Notably, NPD1 showed the most effect at 0.1 μ M (IL-6:-14.9%, $p < 0.05$ and TNF- α :-26.7%, $p < 0.05$) while the other oxylipins had greater effects at 10 μ M, with the strongest result obtained with the cyclopentenone neuroprostaglandin 14-A_{4t}-NeuroP (IL-6:-49.8%, $p < 0.001$ and TNF- α :-40.8%, $p < 0.001$, respectively). Concerning their binding to PPARs, Neuroprostanes and notably 14-A_{4t}-NeuroP preferentially activate PPAR γ while Protectins, especially PDX mainly activate PPAR α . Combined together, these results bring new insights to the understanding of the role and mechanisms of action of DHA-derived oxylipins in the regulation of the macrophage inflammatory response

P8

Les fibres alimentaires solubles, en surnutrition, ralentissent la prise de poids et modulent le captage et le relargage des métabolites dans le foie

A Ben Mohamed⁽¹⁾, E Paufique⁽¹⁾, D Remond, G Della-Valle⁽²⁾, H Chiron⁽²⁾, B Cohade⁽¹⁾, J David⁽¹⁾, D Dardevet⁽¹⁾, J Dore⁽³⁾, S Polakof⁽¹⁾, I Savary-Auzeloux⁽¹⁾

(1) UNH, INRA, Clermont-Ferrand, Saint Genès Champanelle, France

(2) Unité Biopolymères, Interactions, Assemblages, Nantes, France

(3) MetaGenoPolis, Jouy en Josas, France

Ahmed-ben.mohamed@inra.fr

En France, 15% des individus sont obèses en partie à cause de la surnutrition. Cette obésité est liée à un défaut de prise en charge d'une arrivée massive de nutriments, notamment par l'aire splanchnique (AS : foie + tube digestif). A l'inverse, la consommation de fibres est associée à un phénotype « mince ». Les mécanismes métaboliques (non liés directement au transit digestif) et expliquant l'action des fibres alimentaires restent mal connus. 14 Miniporcs femelles ont été nourris avec un régime obésogène (17349 kJ/j) incluant du pain supplémenté (F) ou non (T) en fibres solubles et cathétérisés en artère, veine porte et veine sus-hépatique. Des prélèvements sanguins ont été réalisés après 1 (J1), 14 (J14) et 60 (J60) jours de régime. Les fibres solubles limitent la prise de poids des animaux causée par le régime obésogène entre J1 et J60 (T vs F, $P < 0,05$). A jeûn, on observe des perturbations de paramètres plasmatiques liées à la surnutrition, comme une augmentation de l'HOMA-IR, du lactate ou du cholestérol total ($P < 0,05$) entre J1 et J60. En revanche, les fibres n'ont pas d'effet spécifique, à l'exception de l'augmentation des niveaux de lactate des animaux F vs T en VSH ($P < 0,01$). Cette augmentation est liée, en partie, à un captage hépatique à jeûn du lactate plus faible des animaux F. Des différences dans l'utilisation de certains métabolites, invisibles à jeûn, deviennent significatives à l'état nourri. C'est le cas pour l'urée, dont le relargage par le foie est plus faible chez F vs T ($P < 0,01$) après l'ingestion du repas. Nous avons donc montré que les fibres solubles, dans le cadre d'une surnutrition, limitent la prise de poids et modulent fortement l'utilisation des nutriments au niveau hépatique (lactate et urée), modulant leur biodisponibilité et donc leur impact métabolique potentiel vers les tissus périphériques (muscle, tissu adipeux (analyses des voies métaboliques modulées en cours)).

Nutrition et régulation épigénétique de l'expression des gènes dans les cellules intestinales

E Gimier⁽¹⁾, A Agus⁽²⁾, N Barnich⁽¹⁾, J Denizot⁽¹⁾

(1) M2iSH- UMR Inserm/UdA U1071, USC-INRA 2018

jeremy.denizot@udamail.fr

La maladie de Crohn (MC) est une pathologie inflammatoire chronique de l'intestin dont l'étiologie complexe comprend des facteurs génétiques, infectieux, environnementaux ainsi qu'une composante épigénétique. Il a été montré des profils de méthylation de l'ADN modifiés chez les patients MC ainsi que des carences moléculaires donneuses de groupements méthyles (folate et vitamine B12). L'objectif de ce projet est d'étudier l'impact d'un régime alimentaire enrichi en molécules donneuses de groupements méthyles (HMD), participant au métabolisme de la méthylation de l'ADN sur la physiologie intestinale et l'expression des gènes. Lors de cette étude, nous avons montré qu'un régime HMD favorise le développement de certaines populations bactériennes ayant des effets bénéfiques sur la physiologie intestinale. De plus, ce régime permet de modifier les niveaux de méthylation de l'ADN et l'expression de nombreux gènes. Des niveaux de méthylation augmentés ont été retrouvés au niveau du promoteur du gène *CEACAM6* (impliqué dans l'adhésion des *Escherichia coli* adhérents et invasifs (AIEC) chez les patients MC), menant à une diminution de son expression. En conclusion, cette étude permet de supposer qu'une supplémentation en molécules donneuses de méthyles pourrait permettre de réguler la composition du microbiote intestinal et l'expression de gènes participant au déclenchement et au maintien de l'inflammation intestinale dans la MC.

P10

Impact du secrétome adipocytaire sur l'hormonothérapie dans le cancer du sein en situation de surpoids/obésité

L Delort⁽¹⁾, C Decombat⁽¹⁾, M Bernard-Vermerie⁽¹⁾, MP Vasson^(1,2), A Mojallal⁽³⁾, C Auxenfans⁽⁴⁾, F Caldefie-Chézet⁽¹⁾

(1) UMR1019 – INRA-Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, Equipe ECREIN, UFR Pharmacie, Clermont-Ferrand

(2) Service de Nutrition, Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand

(3) Service de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique

(4) Banque de tissus et cellules, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon

laetitia.delort@udamail.fr

L'obésité, facteur de risque établi de cancer du sein chez les femmes ménopausées, est aussi responsable de plus forts taux de récurrences et de mortalité. Dans ce contexte, nos travaux évaluent l'impact du secrétome adipocytaire (SA) dans la moindre réponse à l'hormonothérapie. Pour cela, 1/ des cellules cancéreuses mammaires ont été soit co-cultivées avec des cellules souches adipeuses (CSAd) humaines (hMAD) différenciées en adipocytes matures (AM) soit cultivées en présence de milieux conditionnés (MC), puis traitées avec un anti-estrogène (anti-E ; Tamoxifène Tx ou Fulvestrant Fv). La prolifération cellulaire a été mesurée par fluorescence à la résazurine (Fluoroskan Ascent FL®, n=3) et suivie en temps réel par impédancemétrie (iCELLigence, n=3). 2/ L'impact du surpoids a été évalué en utilisant des AM différenciés à partir de CSAd de femmes minces ou obèses cultivées en présence de cellules MCF-7 et de Fv. Dans nos différents modèles, les SA sont capables de majorer la prolifération des cellules MCF-7, récepteur aux estrogènes positives (RE+), et d'inhiber totalement l'effet antiprolifératif du Tx et du Fv. L'utilisation de cellules MDA-MB-231 RE- a montré que le SA majore la prolifération cellulaire et contrecarre l'effet antiprolifératif du Tx, suggérant que les effets observés ne passeraient pas exclusivement par la voie du RE dans notre modèle. Par ailleurs, en utilisant des AM de femmes de poids variables, seuls les SA correspondant aux femmes d'IMC>30 amoindrissent l'efficacité du Fv, cet effet s'accompagnant d'une augmentation de l'expression du gène OB-R. Ainsi, nos résultats préliminaires suggèrent que le SA limiterait l'efficacité de l'hormonothérapie et ce, de façon plus prononcée en cas de surpoids, ce qui pourrait contribuer au processus d'échappement tumoral. Projet financé par l'INCA, projet Mammadipo N°6666

Cholestérol et résistance à la castration du cancer de la prostate

**L Bousset⁽¹⁾, A Alioui⁽¹⁾, A Trousson⁽¹⁾, C De Jousineau⁽¹⁾, D Volle⁽¹⁾, L Morel⁽¹⁾,
J-M Lobaccaro⁽¹⁾, S Baron⁽¹⁾**

(1) UMR GReD, CNRS 6293 INSERM 1103 Clermont Université, 10 Avenue Blaise Pascal 63171
Aubière

laura.bousset@etudiant.univ-bpclermont.fr

La prise en charge thérapeutique des carcinomes prostatiques de stades avancés et/ou métastatiques repose sur la privation androgénique des tumeurs, induisant leur régression. On assiste cependant à une reprise de la croissance tumorale chez la plupart des patients, correspondant à l'émergence d'un cancer de la prostate dit résistant à la castration. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires conduisant à cet échappement thérapeutique est donc primordiale. Parmi les anomalies métaboliques retrouvées dans les cellules cancéreuses, l'accumulation excessive de cholestérol est associée aux tumeurs prostatiques et plus particulièrement aux stades agressifs de cette pathologie. Ce cholestérol a deux origines, il peut être apporté par l'alimentation ou produit de manière endogène par la cellule. Les travaux de notre équipe ont montrés le rôle crucial des récepteurs nucléaires LXR, garants de l'homéostasie cellulaire du cholestérol, au cours de la carcinogenèse prostatique. Nous avons ainsi caractérisé le phénotype des souris invalidées pour ces récepteurs en contexte mutant pour le suppresseur de tumeur Pten. L'invalidation des Lxr favorisait la mise en place d'un cancer de la prostate très agressif, résistant à la castration, et présentant une dissémination métastatique accrue. Dans ce contexte, mes travaux de thèse s'attachent à comprendre le rôle des récepteurs LXR dans la réponse à la privation androgénique et l'émergence de résistances à ce traitement.

