

# THESE DE DOCTORAT



NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : *Nutrition et Pathologies Métaboliques*

Par

**Thibaud SOTIN**

## **Conséquences fonctionnelles et métaboliques d'une déficience totale, hépatocytaire ou intestinale du récepteur au LDL chez la souris**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 8 juillet 2024

Unité de recherche : Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291 – L'institut du Thorax

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Catherine POSTIC  
Laurent YVAN-CHARVET

Directrice de recherche CNRS, HDR, Université Paris Cité  
Directeur de recherche Inserm, HDR, Université Côte d'Azur

### **Composition du Jury :**

Président : Philippe MOULIN

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, HDR, Université Lyon 1

Examineurs : Maryse GUERIN  
Philippe MOULIN  
Catherine POSTIC  
Laurent YVAN-CHARVET

Directrice de recherche Inserm, HDR, Sorbonne Université  
Professeur d'université – Praticien Hospitalier, HDR, Université Lyon 1  
Directrice de recherche CNRS, HDR, Université Paris Cité  
Directeur de recherche Inserm, HDR, Université Côte d'Azur

Dir. de thèse : Bertrand CARIOU  
Co-dir. de thèse : Cédric LE MAY  
Co-enc. de thèse : Sarra SMATI

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, HDR, Nantes Université  
Directeur de recherche CNRS, HDR, Nantes Université  
Maître de conférence – Praticien Hospitalier, Nantes Université

**Titre :** Conséquences fonctionnelles et métaboliques d'une déficience totale, hépatocytaire, ou intestinale du récepteur au LDL chez la souris

**Mots clés :** LDLR, Hypercholestérolémie, Athérosclérose, MASH, LIPC, Intestin

**Résumé :** Les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de mortalité à l'échelle mondiale. Parmi les facteurs de risque associés, l'hypercholestérolémie, et plus spécifiquement une concentration élevée de lipoprotéines de faible densité (LDL) plasmatiques, est la plus répandue. Les mutations du gène du récepteur aux LDL (*LDLR*) sont la cause majeure d'hypercholestérolémie familiale, soulignant le rôle crucial de cette protéine dans l'homéostasie du cholestérol. Cependant, les données précliniques disponibles, issues des modèles de souris totalement déficientes en *Ldlr*, ne permettent pas de déterminer les actions tissu-spécifiques de cette protéine.

Dans le cadre de ma recherche doctorale, j'ai comparé les effets d'une déficience totale, hépatocytaire et intestinale du LDLR chez la souris, dans divers contextes métaboliques, sur l'homéostasie lipidique, la survenue d'athérosclérose, et la progression de la

stéatohépatite métabolique (MASH). Ce travail a permis de révéler de nouvelles fonctions intestinales du LDLR et de mettre en évidence un rôle majeur du LDLR extra-hépatocytaire dans la régulation des lipides circulants et la progression de la MASH.

Au-delà du LDLR, il est nécessaire d'identifier et de caractériser de nouvelles voies hypocholestérolémiantes. Nous avons ainsi récemment identifié un variant du gène *LIPC*, codant pour la lipase hépatique, responsable d'hypercholestérolémie familiale combinée. A partir du modèle d'athérosclérose chez les souris totalement déficientes en LDLR développé durant ma thèse, j'ai ainsi mis en évidence un effet hypocholestérolémiant et anti-athérogénique du variant, indépendant du LDLR, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires.

**Title:** Metabolic and functional consequences of total, hepatocyte, or intestine-specific LDL receptor deficiency in mice

**Keywords:** LDLR, Hypercholesterolemia, Atherosclerosis, MASH, LIPC, Intestine

**Abstract:** Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality worldwide. Among the associated risk factors, hypercholesterolemia, particularly characterized by elevated plasma low-density lipoprotein (LDL) concentrations, is the most prevalent. Mutations in the LDL receptor (*LDLR*) gene are a major cause of familial hypercholesterolemia, highlighting the crucial role of this protein in cholesterol homeostasis. However, current preclinical studies primarily rely on a mouse model that is completely deficient in *Ldlr*, thus overlooking the tissue-specific actions of this protein.

In my doctoral research, I compared the effects of total, hepatocyte, and intestinal LDLR deficiency in mice across various metabolic contexts, on lipid homeostasis, the onset of atherosclerosis, and the progression of metabolic steatohepatitis (MASH).

This work revealed new intestinal functions of LDLR and identified a significant role of extra-hepatocyte LDLR in the regulation of circulating lipids and the progression of MASH.

Beyond LDLR, it is necessary to identify and characterize new hypocholesterolemic pathways. My host team has recently identified a *LIPC* gene variant, encoding for hepatic lipase, as a novel cause of combined familial hypocholesterolemia. Using the mouse model of atherosclerosis totally deficient in LDLR developed during my thesis, I have demonstrated a hypocholesterolemic and anti-atherogenic effect of this variant, independently of LDLR, thus opening up new therapeutic perspectives for the management of cardiovascular diseases.