

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « Physiologie, Physiopathologie, Biologie systémique Médicale »

Par

« **Albane CHAVANNE** »

« **Pharmacological inhibition of DHODH alters carbon flux through glutamine-dependent pathways** »

Thèse présentée et soutenue à « Nantes », le « 16/12/2024 »

Unité de recherche : Institut du Thorax – UMR 1087

Rapporteurs avant soutenance :

Bernard Fromenty Directeur de recherche à l'Inserm, HDR, Université de Rennes

Pierre-Olivier Vidalain Directeur de recherche au CNRS, HDR, Université Claude Bernard Lyon 1

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)

Examineurs : Claire Pecqueur Directrice de recherche au CNRS, HDR, Nantes Université
Bernard Fromenty Directeur de recherche à l'Inserm, HDR, Université de Rennes
Ganna Panasyuk Directrice de recherche à l'Inserm, HDR, Université Paris Descartes
Pierre-Olivier Vidalain Directeur de recherche au CNRS, HDR, Université Claude Bernard Lyon 1

Dir. de thèse : David Jacobi Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Nantes Université

Titre : L'inhibition pharmacologique de la DHODH modifie le flux de carbone par les voies dépendantes de la glutamine

Mots clés : DHODH, Mitochondrie, Flexibilité métabolique, Glutamine

Résumé : Dihydroorotate dehydrogenase réalisées à l'aide d'un analyseur Seahorse pour (DHODH) est une enzyme mitochondriale mesurer la consommation d'oxygène et essentielle impliquée dans la biosynthèse des l'oxydation des carburants.

pyrimidines et le métabolisme énergétique, étroitement liée aux voies dépendantes de la glutamine. La perturbation de ces processus est associée à des troubles métaboliques, faisant de DHODH une cible prometteuse pour une intervention thérapeutique. Dans cette étude, nous avons examiné les effets de l'inhibition de DHODH avec l'inhibiteur sélectif BAY 2402234 sur la fonction mitochondriale et la flexibilité métabolique. Plus spécifiquement, nous avons étudié l'impact de cette inhibition sur l'utilisation des nutriments et la respiration mitochondriale dans des voies glutamine-dépendantes.

Des cellules d'hépatocytes AML12 ont été cultivées dans diverses conditions de disponibilité en glutamine et traitées avec BAY 2402234. Des évaluations métaboliques ont été

Nos résultats montrent que l'inhibition de DHODH a perturbé la respiration mitochondriale, réduisant la capacité d'oxydation du glucose et des acides gras à longue chaîne, et restreignant significativement la flexibilité métabolique. La glutamine s'est révélée essentielle au maintien de l'activité de DHODH, et son absence, combinée à l'inhibition de l'enzyme, a entraîné une grave perturbation de la fonction mitochondriale.

Ces résultats suggèrent que l'inhibition de DHODH limite la capacité des cellules à changer de source d'énergie, mettant en évidence le potentiel thérapeutique des interventions programmées pour optimiser les résultats métaboliques.

Title : Pharmacological inhibition of DHODH alters carbon flux through glutamine-dependent pathways

Keywords : DHODH, Mitochondria, Metabolic flexibility, Glutamine

Abstract : Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) is an essential mitochondrial enzyme involved in pyrimidine biosynthesis and energy metabolism, closely linked to glutamine-dependent pathways. Disruption of these processes has been associated with metabolic disorders, making DHODH a promising target for therapeutic intervention. In this study, we examined the effects of DHODH inhibition using the selective inhibitor BAY 2402234 on mitochondrial function and metabolic flexibility. Specifically, we explored how DHODH inhibition affects nutrient utilization and mitochondrial respiration in glutamine-dependent pathways. AML12 hepatocytes were cultured under varying conditions of glutamine availability and treated with BAY 2402234.

Metabolic assessments were performed using a Seahorse Analyzer to measure oxygen consumption and fuel oxidation. Our results show that DHODH inhibition impaired mitochondrial respiration, reducing the capacity for glucose and long-chain fatty acid oxidation, and significantly restricting metabolic flexibility. Glutamine proved essential for maintaining DHODH activity, and inhibition in its absence led to severe mitochondrial dysfunction.

These findings suggest that DHODH inhibition compromises metabolic flexibility by limiting the cells' ability to switch between energy sources, highlighting the therapeutic potential of timed interventions to optimize metabolic outcomes.