

Offre de stage M1 Coursus Master/Doctorat
Ecole Universitaire de Recherche Sciences et Technologies de la Santé
et Master 1 Biologie et Médicaments
UE XMS2BU100&101 – (2 pages max.)

FORMATION CONCERNEE

- GP Immunologie et Immuno-Intervention (I³)
 - GP Oncologie, Hématologie et Médecine Nucléaire (OHNU)
 - GP Microbiote, Intestin, Cerveau, Alimentation, Santé (MICAS)**
 - GP Innovation for CARdiovascular, metabolic and RESpiratory diseases (InnoCARE)
 - GP Médecine 4R, Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer (M4R)
- M1 Biologie et Médicaments en vue d'un M2 : TopCos
 BDM
 BMTI
 BPS

TITRE DU STAGE :

La nature des aliments consommés lors de la diversification alimentaire conditionne-t-elle le risque de développer l'athérosclérose à l'âge adulte via la modulation des composants du microbiote impliqués dans la production et l'utilisation du TMA ?

LABORATOIRE D'ACCUEIL :

UMR 1280 PhAN INRAE/Nantes Université
ISOMer, Nantes Université

EQUIPE D'ACCUEIL :

UMR 1280 PhAN INRAE/Nantes Université
ISOMer, Nantes Université Equipe M3

RESPONSABLE(S) SCIENTIFIQUE(S) ET ADRESSE(S) MAIL :

NOM Prénom MICHEL: Catherine & OUGUERRAM Khadija // NAZIH EI-Hassane

Mail Catherine.michel@inrae.fr / Khadija.Ouguerram@univ-nantes.fr **N° téléphone 0253482002**

Mail el-hassane.nazih@univ-nantes.fr **N° téléphone 0253484164**

TITRES ET TRAVAUX DE L'EQUIPE D'ACCUEIL (5 PUBLICATIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES) :

- [1] Trenteseaux C, Gaston AT, Aguesse A, Poupeau G, de Coppet P, Andriantsitohaina R, Laschet J, Amarger V, Krempf M, Nobecourt-Dupuy E, **Ouguerram K**. Perinatal Hypercholesterolemia Exacerbates Atherosclerosis Lesions in Offspring by Altering Metabolism of Trimethylamine-N-Oxide and Bile Acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(11):2053-2063. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309923..
- [2] Coué M, Croyal M, Habib M, Castellano B, Aguesse A, Grit I, Gourdel M, Billard H, Lépine O, **Michel C**, **Ouguerram K**. Perinatal Administration of C-Phycocyanin Protects Against Atherosclerosis in apoE-Deficient Mice by Modulating Cholesterol and Trimethylamine-N-Oxide Metabolisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(12):e512-e523. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316848.
- [3] **Michel C**, Blotière HM. Neonatal Programming of Microbiota Composition: A Plausible Idea That Is Not Supported by the Evidence. *Front Microbiol.* 2022;13:825942. doi: 10.3389/fmicb.2022.825942.
- [4] Kasbi Chali F, **Nazih H**, Krempf M, Nguyen P, **Ouguerram K**. Omega 3 Fatty Acids Promote Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Hamster Fed High Fat Diet. *PLoS One.* 2013; 8(4): e61109.. doi: 10.1371/journal.pone.006110.
- [5] Elia J, Carbonnelle D, Logé C, Ory L, Huvelin JM, Tannoury M, Diab-Assaf M, Petit K, **Nazih H**. 4-cholesten-3-one decreases breast cancer cell viability and alters membrane raft-localized EGFR expression by reducing lipogenesis and enhancing LXR-dependent cholesterol transporters. *Lipids Health Dis.* 2019 Sep 2;18(1):168. doi: 10.1186/s12944-019-1103-7.

RESUME DU PROJET PROPOSE (MAXIMUM 20 LIGNES) :

Pour optimiser la prévention de l'athérosclérose (ATS), il serait nécessaire d'agir dès le début de la vie. L'exposition précoce au TMAO (N-oxyde de triméthylamine) est une cible d'intérêt puisque dans nos travaux antérieurs, l'étendue des lésions aortiques chez les souris adultes était plus significativement corrélée aux concentrations plasmatiques de TMAO mesurées en début de vie qu'à celles mesurées plus tard. Pour moduler l'exposition au TMAO, il faut réduire la biodisponibilité de son précurseur, la TMA (triméthylamine). La TMAO est synthétisée dans le foie, par oxydation de la TMA, elle-même produite par le microbiote à partir des nutriments associés aux œufs et aux produits carnés (i.e. choline, la L-carnitine, la bétaïne) ou aux fruits de mer (TMAO). Les options possibles pour modifier la biodisponibilité de la TMA consistent donc à moduler l'apport de ces nutriments et/ou à fournir des micro-organismes capables de cataboliser la TMA, par exemple certaines souches d'Archaea méthanogènes. D'ailleurs, une étude a montré que certaines archées réduisaient la production de TMAO lorsqu'elles étaient administrées à des souris adultes. Cependant dans ce cas, le bénéfice n'était que transitoire, du fait de l'incapacité des souches méthanogènes à s'établir dans un microbiote stabilisé. Ces constats, combinés au fait que le microbiote intestinal est réputé plus permissif pour l'implantation de nouveaux microorganismes lors de son assemblage néonatal, nous a conduit à supposer que la diversification alimentaire en présence d'un régime enrichi en choline et carnitine favoriserait l'implantation de bactéries productrices de TMA lors de la formation du microbiote et par conséquent l'exposition à long terme à une concentration élevée de TMAO et le risque de ATS, mais que ceci pourrait être contrebalancé par une supplémentation néonatale en archées. L'étude proposée évaluera, à partir de souriceaux débutant leur alimentaire solide, l'impact de la modulation de leurs apports en choline/carnitine et d'une supplémentation ou non en archées méthanogènes sur i) l'exposition au TMAO, ii) la production de la TMA par le microbiote, iii) la susceptibilité à l'ATS et iv) le transport inverse du cholestérol.

TECHNIQUES ENVISAGEES :

- ✓ Expérimentation animale
- ✓ Dosages en spectrométrie de masse (TMA, TMAO, Lipoprotéines, ... [plateforme M.shark CRNH-Ouest])
- ✓ qPCR (quantification de l'abondance des genes bactériens impliqués dans la production de TMA ou de populations particulieres de microorganismes (ex archées))
- ✓ RT-qPCR (genes impliqués dans homéostasie des parois vasculaires, miRNA impliqués dans régulation du transport inverse du cholestérol)
- ✓ dosages ELISA (Lipoprotéine oxydée de basse densité (oxLDL))
- ✓ histologie et analyse d'image (plaque d'athérome, coloration à l'huile rouge)
- ✓ analyses statistiques (tests univariés, recherche de corrélations).

NB : la culture des souches d'archées fait l'objet d'une collaboration avec K FADHLOUI de l'UMR 454 MEDIS).

e-mail : Catherine.michel@inrae.fr

