



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université de Paris - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage M2, Année 2021-2022

Unité INSERM ou CNRS ou Université : Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104, Université de Paris	Responsable du Stage : Renaud Dentin
Intitulé Equipe : Mitochondrie, bioénergétique, métabolisme et signalisation	Contacts Adresse : 24 rue du Faubourg Saint Jacques 75014 Paris
ED d'appartenance : Bio Sorbonne Paris Cité (BioSPC)	Email : renaud.dentin@inserm.fr
Responsable de l'Equipe : Frédéric Bouillaud	Tel : 01.53.73.27.20

Titre du projet : Rôle du facteur de transcription ChREBP dans la réponse immunitaire anti-tumorale

Résumé du Projet de Stage

Le **carcinome hépatocellulaire (CHC)** représente la quatrième cause de mortalité par cancer dans le monde, en raison d'un diagnostic tardif et d'une résistance à l'**immunothérapie**. L'une des pistes thérapeutiques en cours d'exploration est la modulation du **métabolisme tumoral**. En particulier, les cellules malignes augmentent leur consommation de glucose et de glutamine pour soutenir leur prolifération. Or, les effecteurs du système immunitaires partagent ce besoin et l'indisponibilité de ces nutriments dans l'environnement de la tumeur limite leur efficacité. Afin de rétablir un environnement propice à l'infiltration, la prolifération, la survie et les fonctions effectrices des acteurs de la réponse anticancéreuse, des approches visant à limiter l'adaptabilité métabolique des tumeurs sont à l'étude. Dans ce contexte, en raison de sa fonction de régulateur central du métabolisme énergétique, nous avons récemment démontré que le **facteur de transcription ChREBP** constitue un nouvel oncogène dans les étapes d'initiation et de développement du CHC (article actuellement en révision).

Dans la continuité de cette étude, nous souhaitons caractériser aujourd'hui le rôle de ChREBP dans la **modulation de la réponse immunitaire anti-tumorale**. Nous étudierons particulièrement sa fonction dans les **macrophages** associés aux tumeurs (TAM). Ces macrophages sont sujets à une polarisation vers deux phénotypes principaux. Le phénotype M1 promeut la réponse anti-tumorale tandis que le phénotype M2 favorise l'immunosuppression. Dans le CHC, nos résultats préliminaires montrent que l'activité de ChREBP est augmentée dans les TAM, ce qui favorise leur polarisation M2 et l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale. D'un point de vue moléculaire, nous identifierons les voies métaboliques altérées par ChREBP dans ces macrophages ainsi que les médiateurs impliqués dans l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale. A terme, ces travaux permettront de déterminer le rôle de ChREBP dans la reprogrammation métabolique des macrophages et de déterminer si son inhibition pharmacologique peut constituer une **piste thérapeutique** intéressante dans l'amélioration des traitements par l'immunothérapie.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)

1. Emmanuel Benichou, Bolaji Seffou, Selin Topcu, Julien Planchais, Caroline Bonner Carbonnaux, Carina Prip-Buus, Véronique Lenoir, Catherine Postic, Marie-Clotilde Alves-Guerra, Sandra Guilmeau and Renaud Dentin. The Transcription Factor ChREBP Orchestrates Liver Carcinogenesis at the Interface of the Oncogenic PI3K/AKT Signaling and Cancer Cell Metabolism. Under revision – Nature Cancer.
2. Rajas F, Dentin R, Cannella Miliano A, Silva M, Raffin M, Levavasseur F, Gautier-Stein A, Postic C, Mithieux G. The absence of hepatic glucose-6 phosphatase/ChREBP couple is incompatible with survival in mice. Mol Metab. 2021 Jan;43:101108.
3. Aguilar E, Esteves P, Sancerni T, Lenoir V, Aparicio T, Bouillaud F, Dentin R, Prip-Buus C, Ricquier D, Pecqueur C, Guilmeau S, Alves-Guerra MC. UCP2 Deficiency Increases Colon Tumorigenesis by Promoting Lipid Synthesis and Depleting NADPH for Antioxidant Defenses. Cell Rep. 2019 Aug 27;28(9):2306-2316.e5.
4. Bricambert J, Alves-Guerra MC, Esteves P, Prip-Buus C, Bertrand-Michel J, Guillou H, Chang CJ, Vander Wal MN, Canonne-Hergaux F, Mathurin P, Raverdy V, Pattou F, Girard J, Postic C, Dentin R. The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity. Nat Commun. 2018 May 29;9(1):2092.